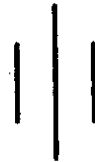




LAPORAN  
PENELITIAN KARYA AKHIR

**POLA KADAR GLUKOSA DARAH PUASA,  
KOLESTEROL DAN TRIGLISERID PADA  
PENDERITA SIROSIS HATI**



Oleh :  
**TRİYANTA YULI PRAMANA**  
G 022951023



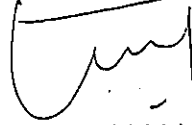
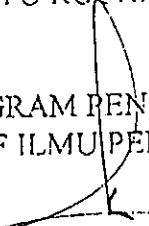
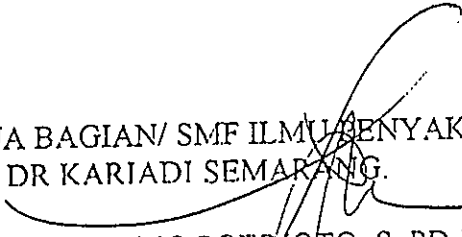
**BAGIAN/ SMF ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI  
SEMARANG  
2000**

LEMBAR PENGESAHAN  
LAPORAN PENELITIAN

**POLA KADAR GLUKOSA DARAH PUASA, KOLESTEROL DAN  
TRIGLISERID PADA PENDERITA SIROSIS HATI**

Oleh:  
**TRIYANTA YULI PRAMANA**  
**NIM : G 022951023**

**DISETUJUI OLEH:**

1. PEMBIMBING PENELITIAN:  
Dr. TONY SUHARTONO, SpPD : 
2. KONSULTAN PENELITIAN  
Dr. HIRLAN, SpPD-KGEH : 
3. KONSULTAN STATISTIK  
Dr. WAHYU ROCHADI : 
4. KETUA PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (PPDS I)  
BAGIAN/ SMF ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP/ RSUP DR KARIADI  
SEMARANG.  
  
DR. DR DARMONO, SpPD-KE : .....
5. KETUA BAGIAN/ SMF ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP/  
RSUP DR KARIADI SEMARANG.  
  
Dr. PRIJANTO POERMOTO, SpPD-KKV : .....

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.,

Panjat puji syukur kehadapan Allah swt, karena atas nikmat dan karuniaNya-lah sehingga dapat terselesaikan laporan penelitian dengan judul: Pola kadar Glukosa Darah Puasa, kolesterol dan trigliserid pada penderita sirosis hati.

Laporan penelitian ini dibuat sebagai karya tulis akhir dalam rangka mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I ( PPDS I ) Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF RSUP Dr Kariadi Semarang.

Dengan terselesaikannya karya tulis ini perkenankanlah penulis mengucapkan terimakasih dihadapan:

1. Dr. H. Gatot Suharto, M.Kes, MMR Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama mengikuti pendidikan di Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang.
2. Dr. Anggoro DB Sacro, SpA; Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk mengikuti pendidikan di Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang.
3. Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD-KKV, Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I.
4. Prof. Dr. KRT Boedhi-Darmojo, SpPD, SpJP-KGer; mantan Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang, Kepala Sub Bagian Geriatri Medik Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I.
5. Prof. DR. Dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, SpPD-KE; mantan Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang, atas

segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I.

6. Prof. Dr. H. Soenarto, SpPD-KHOnk-KR; Mantan Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I.
7. DR. Dr.Darmono, SpPD-KE; Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I.
8. Dr. Hirlan, SpPD-KGEH; konsultan penelitian dan karya tulis ini dari sub Bagian Gastro-Entero-Hepatologi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I dan dalam pelaksanaan serta pembuat karya tulis ini.
9. Dr. Tony Suhartono, SpPD; pembimbing penelitian dan karya tulis ini dari sub Bagian Endokrinologi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I dan dalam pelaksanaan serta membuat karya tulis ini.
10. Dr. Wahyu Rochadi; selaku pembimbing Statistik dalam pelaksanaan dan pembuatan karya tulis ini dari bagian Gizi Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang, atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama dalam pelaksanaan serta pembuat karya tulis ini.
11. Semua Kepala Sub Bagian di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang, yang telah bersusah payah mendidik dan membimbing kami selama mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang.
12. Semua Staff pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang, atas semua bimbingan dan pengarahan selama mengikuti PPDS I.

13. Dr. Abimanyu, MBA; selaku direktur Rumah Sakit Umum Kotamadya Semarang yang telah memberikan ijin untuk mengambil sampel/ responden di RSUD Kodya Semarang.
14. Dr. Latiyani Djamil; Kepala Instalasi Laboratorium Klinik RSUD Dr Kariadi Semarang, beserta staff yang telah memberikan kesempatan dan bantuan untuk pemeriksaan laboratorium dalam penelitian ini.
15. Semua rekan sejawat residen Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUD Dr Kariadi Semarang, atas segala kerja samanya selama mengikuti PPDS I.
16. Semua paramedik di bangsal maupun poliklinik SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerjasamanya yang aktif selama kami mengikuti PPDS I.
17. Semua karyawan administrasi Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/ RSUD Dr Kariadi Semarang, atas segala kerja samanya selama mengikuti PPDS I.
18. Kepada Ibu, kakak dan adik-adik, serta Novita Tjahyaningsih yang setia dan selalu memberi dorongan semangat dan doa selama pendidikan dan pelaksanaan serta pembuatan karya akhir ini. Saya menghaturkan penghargaan dan terimakasih setinggi-tingginya.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini tidak luput dari kekurangan- kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Karena itu kritik dan saran demi kesempurnaanya sangat diperlukan. Semoga hasil ini dapat berguna dan memberi tambahan wawasan ilmu pengetahuan bagi yang memerlukan.

Semoga Allah swt selalu melimpahkan rahmat dan karuniaNya. Aamiin

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, Maret 2000

Penulis.

# DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL .....	ix
ABSTRAK .....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1.
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1.
I.2. Perumusan masalah .....	2.
I.3. Tujuan Penelitian .....	3.
I.4. Manfaat Penelitian .....	3.
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	4.
II. 1. Metabolisme protein .....	7.
II. 2. Metabolisme glukosa .....	10.
II. 3. Metabolisme kolesterol dan trigliserid .....	16.
II. 4. Kerangka teori .....	24.
II. 5. Kerangka konsep .....	25.
II. 6. Hipotesa .....	26
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN .....	27.
III. 1. Ruang lingkup penelitian .....	27.
III. 2. Jenis penelitian .....	27.
III. 3. Tempat dan waktu penelitian .....	27.
III. 4. Jumlah sampel .....	27.
III. 5. Kriteria inklusi dan eksklusi .....	28.

III. 6. Cara pengambilan data .....	29.
III. 6. 1. Alur penelitian .....	30.
III. 7. Pemeriksaan glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid....	30.
III. 8. Definisi operasional .....	31.
III. 9. Analisa Statistik .....	32.
III. 10. Keterangan kelaikan etika .....	32.
III. 11. Personalia penelitian .....	33.
III. 12. Biaya penelitian .....	33.
 BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	 34.
IV. 1. Kadar GDP, kolesterol, trigliserid penderita sirosis hati. ....	35.
a) Kadar Glukosa darah puasa .....	36.
b) Kadar Kolesterol .....	39.
c) Kadar Trigliserid .....	43.
IV. 2. Hasil tambahan .....	46.
 BAB V. PEMBAHASAN .....	 48.
V. 1. Jenis kelamin dan umur. ....	48.
V. 2. Kadar GDP, kolesterol, trigliserid penderita sirosis hati. ....	48.
V. 2.1. Kadar glukosa darah puasa. ....	48.
V. 2.2. Kadar kolesterol dan trigliserid .....	51.
V. 3. Analisa tambahan .....	54.
V. 4. Keterbatasan penelitian .....	54.
 BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....	 55.
VI. 1. Kesimpulan .....	55.
VI. 2. Saran. ....	56.
 DAFTAR PUSTAKA .....	 57.

## DAFTAR GAMBAR

1. Gbr. 01.	Efek makan protein pada perubahan asam amino antar organ	9.
2. Gbr. 02.	Skema metabolisme protein menjadi glukosa.	10.
3. Gbr. 03.	Kurve respon HGP terhadap dosis insulin.	12.
4. Gbr. 04.	Aksi insulin dan resistensi insulin.	14.
5. Gbr. 05.	Pengangkutan kolesterol antar jaringan dalam tubuh manusia.	21
6. Gbr. 06.	Jumlah laki-laki dan perempuan penderita sirosis hati, sesuai klas Child-Pugh.	34.
7. Gbr. 07.	Sebaran usia penderita sirosis hati.	35.
8. Gbr. 08.	Grafik sebaran prosentase jumlah penderita sesuai kadar GDP pada masing-masing klas Child-Pugh sirosis hati.	37.
9. Gbr. 09.	Kadar GDP pada masing-masing klas Child-Pugh penderita sirosis hati.	38.
10. Gbr. 10.	Korelasi antara GDP dengan skor tingkat keparahan sirosis hati.	39.
11. Gbr. 11.	Grafik sebaran prosentase jumlah penderita sesuai kadar kolesterol pada masing-masing klas Child-Pugh sirosis hati.	40.
12. Gbr. 12.	Kadar kolesterol pada masing-masing klas Child-Pugh Penderita sirosis hati.	41.
13. Gbr. 13.	Korelasi antara kolesterol dengan skor tingkat keparahan sirosis hati.	42.
14. Gbr. 14.	Grafik sebaran prosentase jumlah penderita sesuai kadar trigliserid pada masing-masing klas Child-Pugh sirosis hati.	43.
15. Gbr. 15.	Kadar trigliserid pada masing-masing klas Child-Pugh Penderita sirosis hati.	44.
16. Gbr. 16.	Korelasi antara trigliserid dengan skor tingkat keparahan sirosis hati.	45.



## DAFTAR TABEL

1.	Tabel 01.	Sistim skor derajat sirosis menurut Child-Pugh.	5.
2.	Tabel 02.	Faktor-faktor yang dilaporkan mempengaruhi sintesis kolesterol oleh hati. ....	18.
3.	Tabel 03.	Karakteristik fisik-kemis dari kelompok lipoprotein mayor. ....	20.
4.	Tabel 04.	Sebaran jenis kelamin penderita sirosis hati.	34.
5.	Tabel 05.	Kadar GDP, kolesterol dan trigliserid menurut skor albumin penderita sirosis hati ....	36
6.	Tabel 06.	Sebaran kadar GDP penderita sirosis hati ....	38.
7.	Tabel 07.	Sebaran kadar kolesterol penderita sirosis hati ....	40.
8.	Tabel 08.	Sebaran kadar trigliserid penderita sirosis hati ....	43.
9.	Tabel 09.	Korelasi usia, berat badan, BMI dengan klas Child-Pugh.	46.
10.	Tabel 10.	Nilai hasil laboratorium dengan klas Child Pugh.	46.

---

## ABSTRAK

**Latar Belakang :** Penderita sirosis hati masih menjadi salah satu problem kesehatan di Indonesia. Pada sirosis hati terjadi gangguan fungsi hati. Adanya gangguan fungsi hati maka akan terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Cukup banyak penelitian mengenai glukosa darah pada sirosis hati, sayangnya masih sedikit sekali penelitian yang terkait dengan metabolisme kolesterol dan trigliserid pada penderita sirosis hati.

**Tujuan :** Mengetahui pola kadar glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid pada penderita sirosis hati sesuai dengan derajat keparahan penyakit berdasarkan klasifikasi Child-Pugh.

**Bahan dan Cara :** Rancangan penelitian 'cross sectional observational study'. Data yang diambil: glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid pada 48 penderita sirosis hati terdiri dari 39 (81,3%) laki-laki dan 9 (18,7%) wanita. Sesuai derajat keparahan penyakit (kriteria Child-Pugh) didapatkan 9 penderita (18,8%) sirosis hati ringan (A) dengan rata-rata umur  $50,1 \pm 7,4$  th; 23 penderita (47,9%) sirosis hati sedang (B) dengan rata-rata umur  $51,3 \pm 12,5$  th; dan 16 penderita (33,3%) sirosis hati berat (C) dengan rata-rata umur  $50,5 \pm 8,8$  th).

**Hasil :** Rata-rata kadar Glukosa Darah Puasa (GDP), trigliserid pada kelompok C adalah yang paling tinggi, masing-masing  $124,9 \pm 56,4$  mg% dan  $99,3 \pm 35$  mg%, sedang pada kelompok A masing-masing  $110 \pm 13,7$  mg% dan  $83,3 \pm 24,2$  mg%. Tidak ada perbedaan bermakna kadar GDP dan trigliserid diantara ketiga kelompok A, B, dan C ( $p=0,427$  dan  $p=0,607$ ). Sedangkan kadar kolesterol paling tinggi justru kelompok A yaitu  $137,1 \pm 47,1$  mg%, tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibanding kadar kolesterol klas B ( $93,1 \pm 35,0$  mg%) dan C ( $108,3 \pm 50,0$  mg%) dengan  $p=0,179$ ).

**Kesimpulan :** Makin berat tingkat keparahan sirosis hati kadar GDP dan trigliserid cenderung makin tinggi, sebaliknya kadar kolesterol cenderung makin rendah. Tidak ada korelasi antara kadar GDP, kolesterol dan trigliserid dengan derajat keparahan sirosis hati.

**Kata kunci :** Sirosis hati, kriteria Child-Pugh, Glukosa darah puasa, trigliserid, kolesterol.

## ABSTRACT

**Background.** Patients with liver cirrhosis are ones of the health problem in Indonesia. An impaired carbohydrate, protein and lipid metabolisms are often found in patients with liver cirrhosis. There are a lot of studies of blood glucose levels in patients with liver cirrhosis, unfortunately, few studies are available concerning serum cholesterol and triglyceride levels in patients with liver cirrhosis.

**Objectives.** Understanding the pattern of fasting blood glucose level, cholesterol and triglyceride in liver cirrhosis patients, according to the clinical severity of diseases; Child-Pugh classification.

**Method.** We used 'cross sectional observational study' and measured fasting blood glucose level, cholesterol and triglyceride in 48 patients with liver cirrhosis (39 (81.3%) and 9 (18.7%) women. Child-Pugh classes: 9 (18.7%) mean [ $\pm$  SD] age, 50.1 + 7.4 years; in A; 23 pts (47.9%) mean [ $\pm$  SD] age, 51.3 + 12.5 years in B; and 16 pts (33.4%) mean [ $\pm$  SD] age, 50.5 + 8.8 years in C).

**Result.** In patients with liver cirrhosis there were highest level fasting blood glucose and trygliceride in Child-Pugh C, 124 + 56.4 mg% and 99.3 + 35 mg% respectively; in Child-Pugh A 110 + 13.7 mg% and 83.3 + 24.2 mg% respectively. Statitiscally there were no significantly increasing of fasting glucose and trygliceride level in the three classes A, B and C ( $p=0.427$  and  $p=0.607$ ). Highest serum cholesterol level was found in Child-Pugh A, ie 137 + 47.1 mg%, but there was no significantly decreasing level in B (93.1 + 35.0 mg%) and C (108.3 + 50.0 mg%);  $p=0.179$ .

**Conclusions:** In this study, more severe liver cirrhosis disease there were increasing fasting blood glucose level and trygliceride level and decreasing cholesterol level, but statistically were not significant.

**Key words:** liver cirrhosis, Child-Pugh criteria, fasting blood glucose, trygliceride, cholesterol.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I. 1. LATAR BELAKANG MASALAH

Sirosis hati adalah penyakit hati kronis / menahun yang ditandai dengan proses peradangan, nekrosis sel hati, usaha regenerasi dan penambahan jaringan ikat difus disertai terbentuknya nodul yang mengganggu susunan lobulus hati <sup>(1,2,3)</sup>. Guna penegakkan diagnosis perlu pemeriksaan klinis yang teliti yang ditunjang dengan pemeriksaan laboratoris, sedangkan diagnosis pasti sirosis hati adalah berdasar gambaran histopatologis<sup>(4,5)</sup>. Di Indonesia sirosis hati dengan komplikasinya merupakan masalah kesehatan yang masih sulit diatasi, angka kesakitan dan kematiannya masih tinggi<sup>(6)</sup>. Prognosis sirosis hati tergantung banyak hal, pegangan sederhana untuk memperkirakan prognosis dipakai kriteria Child yang sering digunakan untuk menilai prognosis operasi. Skala yang valid untuk menunjukkan derajat berat ringannya sirosis hati adalah dengan skor Child-Pugh yang telah luas digunakan dan menunjukkan korelasi dengan survival<sup>(7,8,9)</sup>. Dengan klasifikasi ini, derajat berat ringannya sirosis hati diklasifikasikan dalam tingkat A, B dan C. Child B lebih berat dari Child A, dan Child C lebih berat dari Child B<sup>(9)</sup>.

Angka kejadian sirosis hati dari hasil autopsi sekitar 2,4% (0,9% - 5,9%) di barat<sup>(6)</sup>. Sedangkan kekerapan penyakit sirosis hati di seluruh rumah sakit di Indonesia, ternyata sirosis hepatitis merupakan perawatan utama, kedua sampai ke lima, atau bila disebutkan dalam angka berkisar antara 0,6 - 14,5%<sup>(5)</sup>. Di Medan didapatkan 5%, dengan perbandingan pria dan wanita 2,2 : 1<sup>(6)</sup>. Di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang sebanyak 14,6%<sup>(6)</sup>.

Hati mempunyai fungsi yang beraneka ragam. Salah satu fungsi penting hati adalah peranannya dalam metabolisme, anatara lain metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Sehingga adanya gangguan pada hati, akan mempengaruhi kadar karbohidrat (glukosa darah) dan lemak serta protein<sup>(5,10)</sup>.

Naunyn (1906) telah menemukan adanya kelainan metabolik karbohidrat pada hati menahun yang disebutnya dengan 'hepatogenous diabetes mellitus'. Kekerapan gangguan metabolisme glukosa pada sirosis hepatis didapatkan berbeda dari peneliti yang satu dengan peneliti yang lain. Reinberg 9,6-17%, Mc Donald 15%, Megyesi 32%, Collins 57%, talkanda 2,8%, Boedisantoso 32%, kosim 44%, Susilo 5,3%, Suyono 3,7%<sup>(5)</sup>.

Hati mempunyai aspek sentral dalam metabolisme karbohidrat, lipid, protein, obat-obatan, toksin dan lain-lain. Tidak mengejutkan bila penyakit hati sering mempengaruhi kadar berbagai zat di dalam plasma hasil metabolisme hati, antara lain protein/albumin dan globulin, kolesterol, trigliserid, glukosa darah, glikogen. Dalam keperluan untuk menilai derajat kerusakan hati, hasil metabolisme protein, yakni albumin dan globulin, sudah sering digunakan; dimana apabila hati mengeras (sirosis hati) albumin akan turun sehingga kadar albumin dan globulin menjadi terbalik<sup>(5,8)</sup>.

Produk metabolisme karbohidrat dan lipid belum digunakan untuk menilai derajat keparahan hati. Asam empedu merupakan salah satu hasil metabolisme kolesterol di dalam sel hati, telah dipakai untuk menilai derajat keparahan kelainan hati kronis<sup>(9)</sup>. Akan tetapi tidak menjadi prosedur pemeriksaan rutin. Perlu adanya penelitian tentang produk metabolisme hati dari karbohidrat dan lipid. Penelitian ini akan mencari tahu bagaimana pengaruh derajat keparahan sirosis hati terhadap kadar glukosa darah, trigliserid dan kolesterol; apakah kadar - kadar tersebut dapat untuk menilai derajat keparahan hati.

## I. 2. PERUMUSAN MASALAH

Memperhatikan keterangan di atas, terlihat ada perubahan pada kadar glukosa darah, trigliserid dan kolesterol pada penderita sirosis hati. Oleh karena itu pada penelitian ini akan melihat:

- Bagaimana pola kadar glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid pada penderita sirosis hati.

### I. 3. TUJUAN PENELITIAN:

- Untuk mengetahui pola kadar glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid pada penderita sirosis hati sesuai dengan derajat keparahan penyakit menurut kriteria Child-Pugh.
- Untuk mengetahui korelasi antara masing-masing kadar glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid pada penderita sirosis hati dengan derajat keparahan penyakit menurut kriteria Child-Pugh.

### I. 4. MANFAAT PENELITIAN.

1. Manfaat penelitian di bidang praktis/ pelayanan kesehatan adalah bahwa data ini diharapkan dapat dipakai sebagai masukan mengenai pola kadar glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid pada penderita sirosis hati, yang selanjutnya dapat dipergunakan sebagai perbandingan dalam pengelolaan penderita sirosis hati.
2. Manfaat penelitian di bidang pendidikan dan ilmu pengetahuan adalah:  
Menambah data tentang pola kadar glukosa darah puasa, trigliserid dan kolesterol pada penderita sirosis hati yang telah ada.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Sirosis hati adalah penyakit hati kronis / menahun yang ditandai dengan proses peradangan, nekrosis sel hati, usaha regenerasi dan penambahan jaringan ikat difus disertai terbentuknya nodul yang mengganggu susunan lobulus hati<sup>(1,2)</sup>. Dalam terminologi klinis, sirosis hati dibagi atas 'decompensated' dan 'compensated' atau 'latent'. Dalam usaha menegakkan diagnosa secara klinis pada kasus sirosis hati laten kadang-kadang ditemui kesulitan, karena gejala-gejala dan tanda-tandanya tidak jelas. Bagi kasus sirosis hati 'decompensated' dalam keadaan koma atau prekoma diagnosis lebih mudah ditegakkan dalam pendekatan klinis<sup>(3,5)</sup>.

Petanda klinis yang dapat dipegang ialah ditemukannya beberapa stigmata sirosis hati. Splenomegali merupakan salah satu stigmata penyakit hati kronik, tetapi bila melebihi pertengahan antara umbilikus dan arkus kosta kiri harus dicurigai karena sebab lain. Stigmata lain yang dapat ditemukan antara lain: hepatomegali, ikterus, spiderangiomata, eritemapalmaris, venektasi dinding abdomen, hipertrofi kelenjar parotis, ginekomastia, 'white nails', jari tabuh, kontraktur 'dupuytren', atrofi testis, asites dan 'bruising'<sup>(1,4,5)</sup>.

Disamping ditemukannya stigmata penyakit hati kronik, untuk menegakkan diagnosis sirosis hati, perlu ditunjang pula oleh beberapa hasil laboratorium seperti: rasio albumin globulin serum yang terbalik. Sedangkan untuk diagnosis pasti sirosis hati seharusnya didasarkan pada gambaran histopatologis atau morfologis hati<sup>(4,5)</sup>.

Komplikasi individual tidak cukup andal untuk memprediksi daya tahan pasien, klasifikasi yang berdasar pada kombinasi beberapa faktor, seperti klasifikasi Child-Turcotte cukup baik untuk memperkirakan prognosis jangka jauh pasien. Pada penyakit hati kronik evaluasi prognostik menjadi penting dalam pengelolaan kondisi pasien dan dalam merekomendasi pasien untuk operasi. Selain klasifikasi Child-Turcotte juga terdapat modifikasi kriteria Child, yaitu kriteri Child-Pugh (yang berdasar pada kadar bilirubin, kadar albumin, asites, kelainan neurologis/ ensefalopati hepatikum dan protrombin time) dengan skor; kemudian dikelompokkan ke dalam kelompok Chil A, B dan C. (Tabel 1).

Skor ini telah secara luas digunakan dan terlihat berkorelasi dengan kemampuan hidup dan hasil transplantasi hati serta terapi antivirus pada pasien dengan hepatitis kronik<sup>(3,7,9,10)</sup>

Tabel 1. Tabel Sistem Skor Derajat Sirosis menurut Child - Pugh<sup>(9)</sup>

Score	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (g/dl)	Protombin time (second)	Hepatic Encephalopathy (grade)	Ascites
1	<2	>3,5	1 - 4	None	None
2	2-3	2,8 - 3,5	4 - 6	1 - 2	Mild (detectable)
3	>3	<2,8	>6	3 - 4	Sereve (tense)

Child - Pugh Klas A : skor 5 - 6

Klas B : skor 7 - 9

Klas C : skor > 9

Semakin besar jumlah skor penilaian Child-Pugh semakin berat penyakitnya, atau Child Pugh A paling ringan sedangkan klas Child-Pugh C menunjukkan kondisi yang paling berat<sup>(9,10)</sup>

Hati berperan pada metabolisme karbohidrat, protein, lipid dan beberapa zat lain, misal obat dan hormon. Pada sirosis hati, terjadi fibrotisasi dan pembentukan nodulus. Proses fibrosis tersebut sebetulnya merupakan proses sekunder akibat hilangnya sel-sel hati yang mengalami nekrosis. Sedangkan yang disebut nodul merupakan bagian dari sel parenkim hati baik berasal dari satu lobus (monolobuler) maupun dari beberapa lobus (multilobuler) yang dipisahkan dari sel parenkim hati disekitarnya oleh lapisan jaringan ikat. Pembentukan nodul dapat merubah arsitektur normal lobulus, bahkan nodul yang sebenarnya berupa kumpulan jaringan pengganti tersebut dapat mendesak pembuluh darah intra hepatal sehingga aliran darah portal terhambat, sehingga terjadi hipertensi portal. Akibatnya terjadi gangguan fungsi sel hati, karena jumlah yang kurang dan gangguan akibat perubahan anatomik (pola arsitektur) vaskuler hati. Dengan adanya sirosis hati,



proses metabolisme tersebut akan terpengaruh, yang mengakibatkan terjadi perubahan kadar masing-masing zat di dalam plasma. <sup>(2,3,11)</sup>

### **Perubahan metabolik pada penyakit hati. <sup>(11)</sup>**

#### **Ketidak seimbangan hormon.**

- Peningkatan insulin, glukagon, adrenalin dan kadar kortisol.

#### **Metabolisme karbohidrat.**

- Peningkatan risiko hipoglikemi karena simpanan glikogen tidak cukup dan penurunan glukoneogenesis.
- Hiperglikemi postprandial.

#### **Metabolisme lemak.**

- Perubahan dalam absorpsi dan digesti lemak karena kekurangan asam empedu.
- Peningkatan kejadian steatorhoe.
- Malabsorpsi vitamin yang larut dalam lemak.
- Penurunan kemampuan pembentukan keton.

#### **Metabolisme protein.**

- Penurunan sintesis dan peningkatan katabolisme protein.
- Ketidak seimbangan dari asam amino BCAA (branched-chain amino acids) dalam plasma (leusin, valine, isoleusin) dan asam amino aromatik (triptofan, tirosin, fenilalanin).
- Hiperamonemia.

Untuk menilai status nutrisi seseorang dapat dipakai beberapa parameter antropometri, seperti ketebalan lipatan kulit (skinfold thickness), 'bio-electrical impedance' dan index tinggi kreatinin tergantung pada hidrasi yang normal. Kelebihan cairan dan asites merubah kemaknaannya (signifikansinya), membuat interpretasinya tidak dapat dipercaya. BMI (body mass index) ((berat (kg)/ tinggi (m<sup>2</sup>)) bermanfaat pada awal penyakit hati dan dapat mengidentifikasi pasien-pasien yang mempunyai risiko malnutrisi<sup>(11)</sup>

Parameter kimiawi beberapa nilai laborat yang dapat dipakai, antara lain nilai albumin walaupun kurang bagus karena waktu paruh albumin yang panjang. walau begitu mempunyai manfaat lain yakni dapat mengindikasikan perkembangan penyakit hati.. Parameter lain seperti protein pengikat retinol (RBP= retinol binding protein), transferin, prealbumin dan globulin dipertimbangkan karena waktu paruhnya yang lebih pendek daripada albumin<sup>(11,14)</sup>.

Sehubungan adanya perubahan metabolisme protein, karbohidrat (dalam hal penelitian ini glukosa) dan lemak, maka akan dibahas masing-masing metabolismenya.

## II. 1. METABOLISME PROTEIN.

Hati mempunyai peranan utama dalam bagian-bagian penting metabolisme protein. Protein yang dimakan dipecah di dalam saluran cerna menjadi asam amino dan diabsorpsi dan ditransportasikan melalui vena porta ke hati. 80 % mengalami perubahan dalam hati, sisanya 20% tidak berubah<sup>(12)</sup>. Albumin terutama disintesa di hati, dan merupakan protein utama dalam plasma manusia (kurang lebih 4,5 g/ dL), mempunyai BM 69.000 dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. Sekitar 40% dari albumin terdapat dalam plasma, dan 60 % lainnya ditemukan dalam ruang ekstra seluler. Rata-rata waktu paruh albumin adalah 17-20 hari. Hati menghasilkan sekitar 25% dari total sintesis protein hepatic dan separuh dari seluruh protein yang disekresikan organ tersebut<sup>(12,13)</sup>.

Plasma darah penderita penyakit hati acapkali memperlihatkan penurunan pada rasio albumin terhadap globulin (rasio A:G menurun). Spellberg dkk (1950) mempelajari pasien dengan hepatitis dan berbagai tipe sirosis, menemukan adanya peningkatan gamma globulin yang bermakna dan dapat merupakan tanda awal adanya disfungsi hati. Pada sirosis hati yang berat, khususnya yang disertai asites, albumin dapat turun secara nyata, sehingga perbandingan globulin dan albumin terganggu dan lebih bernilai dari pada nilai absolut masing-masing globulin dan albumin<sup>(15)</sup>.

Diantara beberapa protein khusus, protrombin merupakan salah satu protein yang penting yang diproduksi hati. Setelah dilakukan hepatektomi, protrombin, co-prothrombin dan fibrinogen berkurang secara cepat<sup>(15)</sup>. Vitamin K

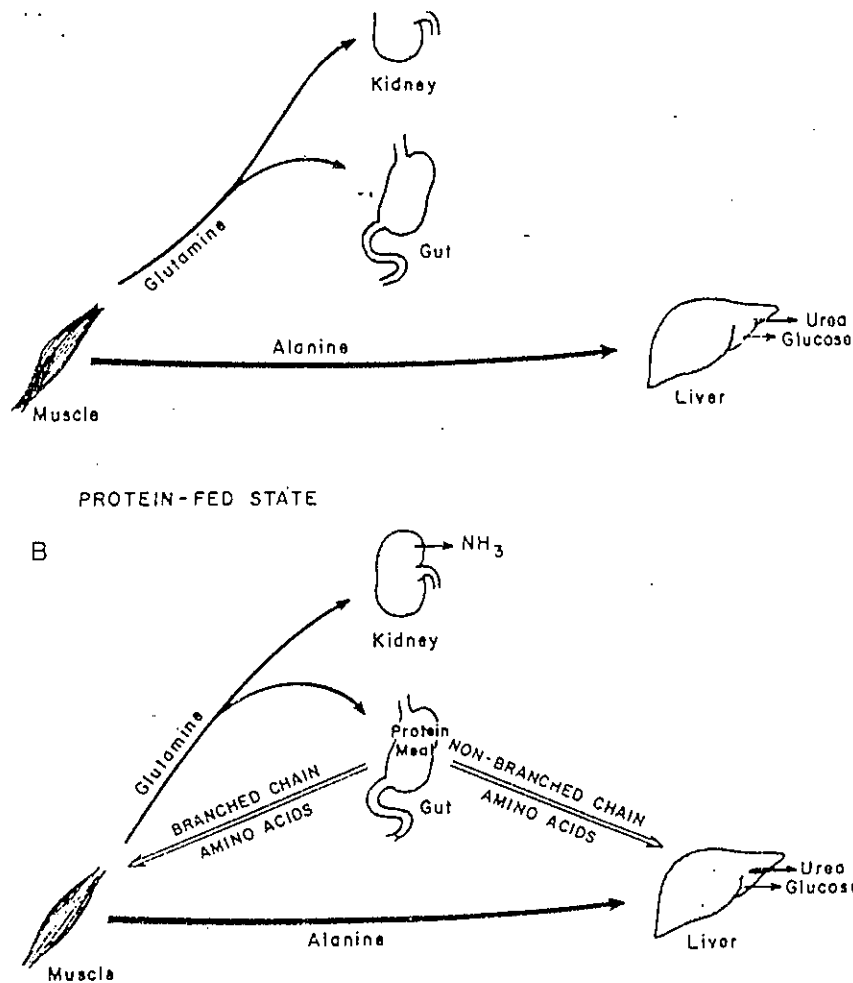
diperlukan dalam sintesis protein tersebut, berfungsi sebagai koenzim pada tahap akhir karboksilasi gugus gama glutamil. Vitamin K cukup tersedia di alam, absorpsinya membutuhkan empedu. Tidak adanya empedu di dalam saluran cerna, akan terjadi avitaminosis K dan hipoprotrombinemia oleh karena malabsorpsi. Sehingga tidak adanya vitamin K atau ketidak mampuan hati menggunakannya (sintesis protrombin terganggu) akan terjadi kecenderungan perdarahan oleh karena hipoprotrombinemia<sup>(15,16)</sup>.

Pada kriteria Child-Pugh albumin dan PPT (Plasma Prothrombin Time) dipakai sebagai indikator tingkat keparahan penyakit. Kadar albumin normal ( $> 3,5$  gr%) skornya 1, skor 2 kadar albumin antara  $2,8 - 3,5$  gr% sedangkan bila  $< 2,8$  gr% diskor 3. PPT dinilai sesuai perpanjangannya terhadap kontrol, apabila  $< 4$  detik skor 1, diantara 4-6 detik skor 2 dan  $> 6$  detik skor 3<sup>(9,10)</sup>.

Pada penderita sirosis hati, darah portal sebagian melalui darah kolateral masuk ke Vena cava dan sampai ke otak. Zat-zat toksik yang berasal dari usus yang tidak dimetabolisme oleh hati dapat mengintoksikasi otak, misalnya amonia dari protein yang diurai oleh bakteri usus, neurotransmitter palsu hidroksifenilamin, dan lain-lainya. Hal tersebut akan dapat menyebabkan terjadinya ensefalopati hepatikum<sup>(1,17)</sup>.

Siklus Glukosa - Alanin, dengan diketahuinya bahwa alanin di sintesa di jaringan otot dengan transaminasi 'glucose-derived pyruvate' dan formulasi 'glucose-alanine cycle' (siklus glukosa - alanine). Dalam siklus ini alanine di sintesa dalam otot dengan transaminase kemudian ditransportasikan ke hati, di mana rangka karbonnya dikonversi ke glukosa. Asam amino bercabang (BCAA, seperti valine, leucine, isoleucine) diperkirakan sebagai grup asam amino yang merupakan bahan sintesis alanine dalam otot. Rangka karbon yang diresiklus menjadi glukosa kecepatannya hampir 50 persen yang diperlihatkan oleh siklus Cori (lactat)<sup>(18)</sup>.

Efek makan protein terhadap perubahan asam amino antar organ dapat dilihat seperti gambar di bawah.

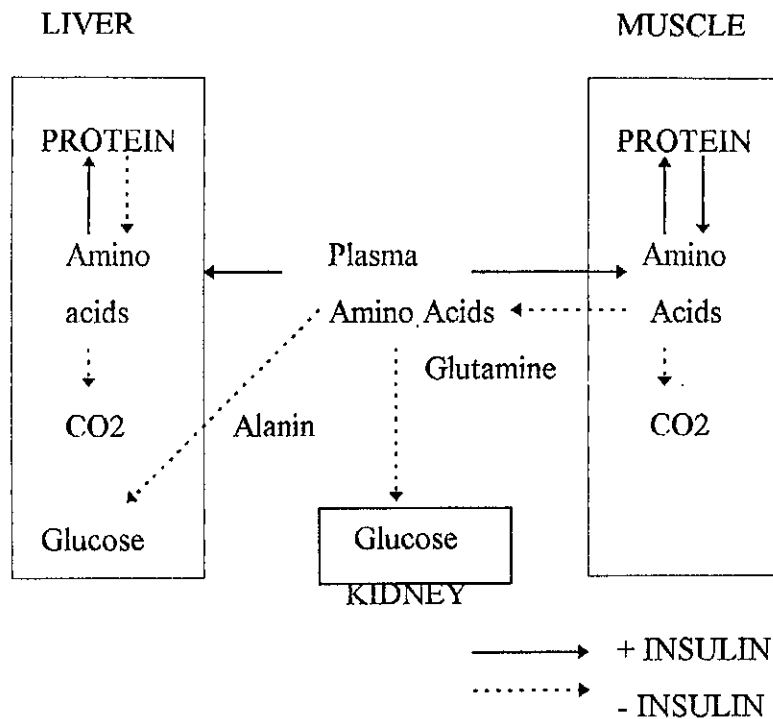


**Gbr 01. Efek makan protein pada perubahan asam amino antar organ.**

Pada saat puasa (postabsorptive state) terdapat pengeluaran netto asam amino dari otot, termasuk alanine dan glutamin primer (A). Sesudah makanan protein disantap (B), asam amino bercabang (BCAA, valine, leusine, isoleusine) di dalam makanan yang tertelan dikirim ke jaringan otot, di mana mereka digunakan untuk sintesis protein dan sebagai bahan energi. Sebaliknya hanya sebagian kecil dari semua asam amino lainnya di ambil oleh otot: sebagian besar mereka di tarik hati dan dikonversi ke glukose, dioksidasi atau digunakan untuk sintesis protein.

(Dikopi dan dikutip dari kepustakaan 18).

Dalam kondisi insulin cukup, asam amino akan diubah menjadi protein, sebaliknya bila kekurangan insulin (pada diabetes atau starvation state) protein akan dipecah menjadi asam amino yang selanjutnya berubah menjadi glukosa di hati (lewat alanin) dan lewat ginjal (lewat glutamin) dan sebagian dioksidasi<sup>(19)</sup>.



Gbr. 2. Skema metabolisme protein menjadi glukosa  
(Dikutip dari kepustakaan 19)

## II. 2. METABOLISME GLUKOSA

Glukosa diserap melalui mikrovili usus secara transport aktif. Darah membawa glukosa melalui vena porta menuju ke hati dan akan dimetabolisir lebih lanjut. Pada orang normal, kadar glukosa dalam darah dipertahankan antara 4 - 7 mmol/L, meski pemakaiannya bervariasi. Hati merupakan organ yang berperan penting dalam mempertahankan kadar tersebut, bersama dengan hormon glukoregulator (insulin, glukagon, katekolamin dan glukokortikoid); yang akan mengatur proses glikolisis, glukoneogenesis, glikogenesis dan glikogenolisis<sup>(5,21)</sup>.

Saat pasien dalam status 'postabsorptive' (12 sampai dengan 16 jam puasa malam hari) dan tidak ada bahan makanan yang diabsorpsi dari saluran cerna, normoglikemia dipertahankan pada bukan pasien diabetes melitus, oleh keseimbangan antara produksi glukosa endogen dan pemakaian glukosa. Hati adalah organ yang memproduksi glukosa pada status 'postabsorptive'<sup>(22)</sup>.

Metabolisme karbohidrat tidak berdiri sendiri, melainkan terintegrasi secara harmonis dengan metabolisme protein dan lemak, sehingga dalam tubuh terjadi suatu sistem glukoreglukosasi, yang terutama berpusat pada tiga jaringan, yaitu jaringan lemak, otot dan hati<sup>(21)</sup>.

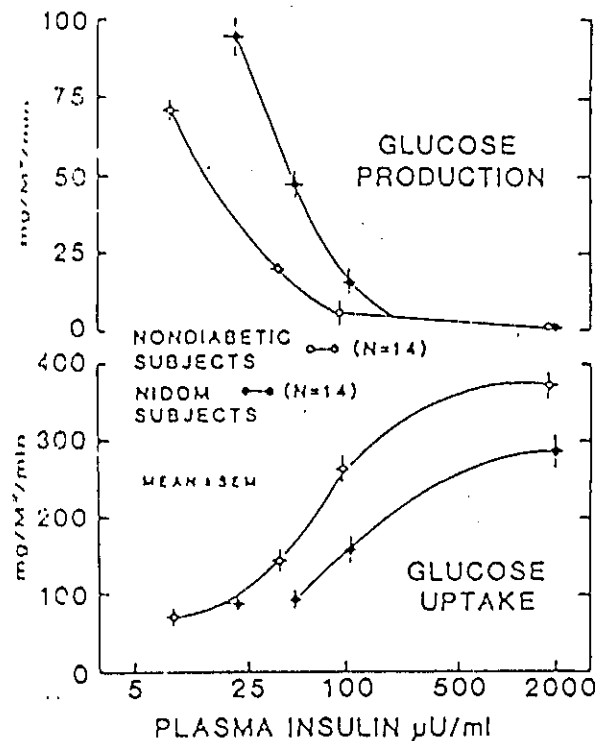
Sebagian besar karbohidrat yang ada dalam makanan akan membentuk glukosa, galaktosa ataupun fruktosa setelah dicerna. Senyawa tersebut diangkut ke hati lewat vena porta hati. Galaktosa dan fruktosa segera diubah menjadi glukosa di dalam hati. Senyawa laktat yang terbentuk melalui oksidasi glukosa di dalam otot rangka dan oleh eritrosit dibawa ke dalam hati dan ginjal untuk membentuk kembali glukosa sehingga glukosa tersedia lewat sirkulasi untuk oksidasi di dalam jaringan. Proses ini dikenal dengan siklus Cori atau siklus asam laktat<sup>(20)</sup>. Gliserol untuk sintesis triasilgliserol pada jaringan adiposa berasal dari glukosa darah. Senyawa asilgliserol pada jaringan adiposa terus-menerus mengalami hidrolisis untuk membentuk gliserol bebas, yang tidak dapat digunakan oleh jaringan adiposa dan akan berdifusi keluar masuk ke dalam darah. Gliserol bebas ini akan diubah kembali menjadi glukosa lewat mekanisme glukoneogenesis di dalam hati dan ginjal<sup>(21,23)</sup>.

Postulasi siklus glukosa alanin, mengakibatkan pendauran glukosa dari hati ke otot dengan pembentukan piruvat, yang diikuti oleh transaminasi menjadi alanin, lalu pengangkutan alanin ke hati, dan kemudian diikuti oleh glukoneogenesis kembali menjadi glukosa (Lihat siklus glukose-alanin, gambar 01 ). Pengalihan netto nitrogen amino dari otot ke hati dan energi bebas dari hati ke otot dapat terlaksana. Energi yang diperlukan untuk sintesis glukosa dari piruvat di dalam hati berasal dari oksidasi asam-asam lemak<sup>(17,21)</sup>.

Berbagai penelitian membuktikan bahwa baik gangguan fungsional maupun anatomik hati berpengaruh terhadap metabolisme glukosa baik yang berupa

kecenderungan hipoglikemi maupun hiperglikemi. Bentuk gangguan metabolisme karbohidrat pada Sirosis Hati yang paling sering adalah hiperglikemi dan gangguan toleransi glukosa. Mekanisme secara pasti belum dapat dijabarkan secara jelas, salah satu penyebabnya terjadi karena adanya resistensi insulin pada SH, atau karena pemakaian glukosa di perifer yang terganggu<sup>(20,22, 23)</sup>.

Glukosa yang diproduksi hepar (Hepatic Glucose Production) sangatlah sensitiv terhadap aksi insulin. Sebagai akibatnya adanya resistensi insulin ataupun kekurangan insulin secara substansi berdampak terhadap produksi glukosa oleh hati. Perhatikan gambar 3.



**Gbr. 3. Kurve dosis - respon untuk insulin dan HGP.**

Kurve dosis - respon untuk insulin yang menginduksi penekanan glukosa yang diproduksi hati /HGP (atas), dan pacuan ambilan glukosa (bawah) pada subyek yang tidak diabet dan NIDDM.

(Dikopi dan dikutip dari kepustakaan 22).

Resistensi insulin didefinisikan sebagai keadaan dimana diperlukan jumlah insulin yang lebih tinggi dari normal untuk mendapatkan respon biologis yang

normal. Sedangkan sindrom resistensi insulin adalah tanda klinik yang berkaitan dengan temuan klinis dan laboratorium yang terdiri dari gangguan toleransi glukosa, obesitas sentral, dislipidemi (trigliserid meningkat, HDL yang turun, LDL meningkat), hipertensi, peningkatan protrombin dan faktor antifibrinolitik serta predileksi untuk terjadinya aterosklerosis dari pembuluh darah <sup>(25,27)</sup>

Resistensi insulin dapat muncul dalam berbagai situasi, antara lain sebagai berikut<sup>(27)</sup>:

1. Insulin terhambat dari pengikatan secara bebas ke reseptor insulin oleh antibodi terhadap insulin atau oleh beberapa faktor lain.
2. Insulin tidak mampu terikat kepada reseptornya.
3. Setelah terikat terhadap reseptornya, transmisi sinyal intraseluler sesudahnya terhambat.
4. Terdapat defek metabolisme glukosa, seperti gangguan dalam transport glukosa dan sintesis glikogen.

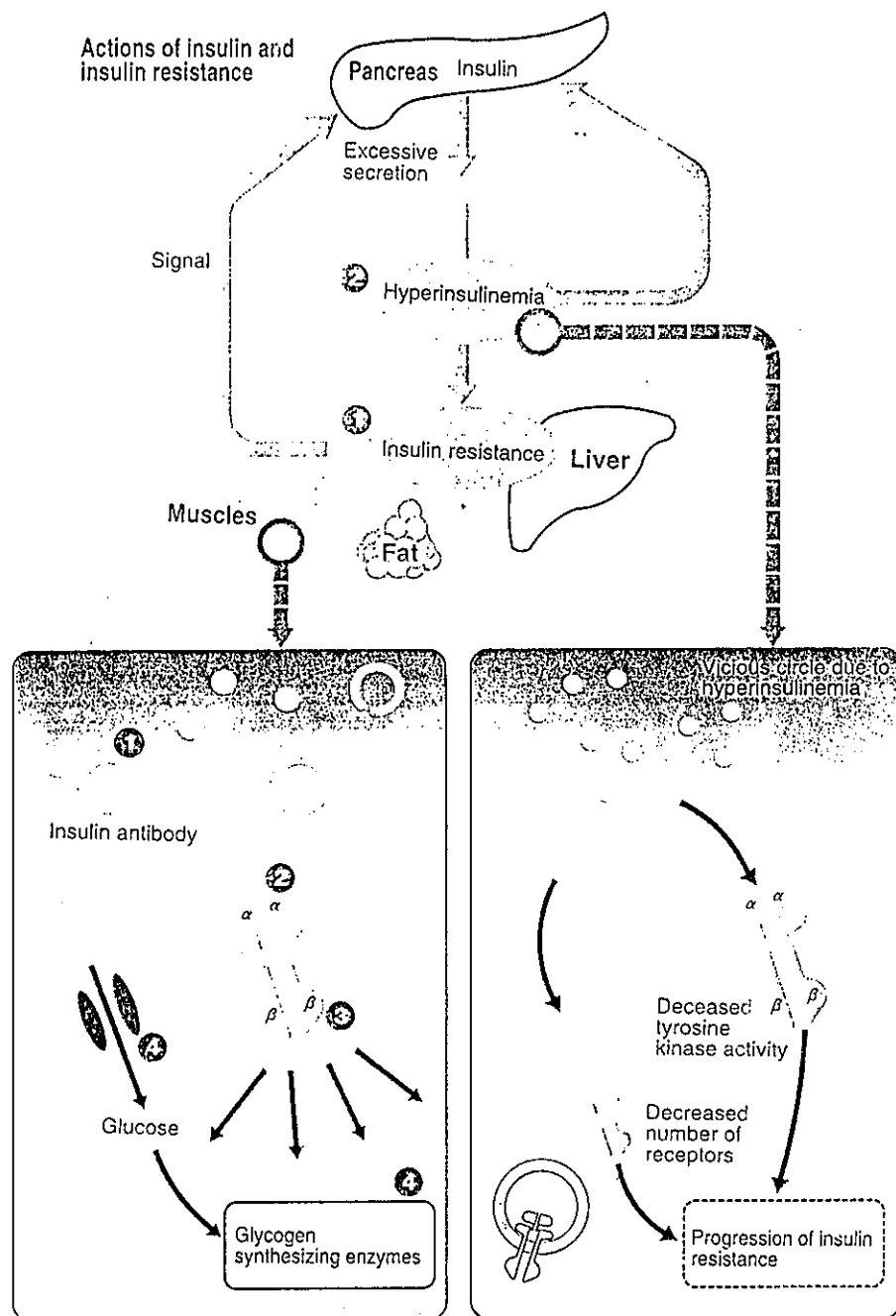
Untuk lebih jelasnya perhatikan gambar 4.

Johnson dkk (1977) meneliti kadar insulin, peptida - C dan hubungannya dengan kadar glukosa darah, berdasarkan asumsi pemecahan proinsulin dalam sel B-pankreas menjadi insulin dan peptida-C selalu dalam keadaan equimolar, sedangkan peptida-C tidak mengalami degradasi yang berarti di dalam hati. Selama ini peptida - C dapat digunakan untuk parameter sekresi pankreas pada penderita dengan kelainan fungsi hati. Adanya kadar glukosa puasa dan kadar peptida - C yang tidak berbeda, sedangkan kadar insulin lebih tinggi pada TTGO penderita sirosis hati dibandingkan hasil pemeriksaan TTGO pada orang normal membuktikan bahwa produksi insulin tidak naik pada penderita sirosis hati<sup>(28)</sup>.

Muller MJ dkk (1992) melakukan percobaan tentang metabolisme glukose yang diinduksi insulin pada 26 orang penderita yang terbukti sirosis hati dengan biopsi, menyimpulkan bahwa resistensi insulin variabel yang tidak tergantung terhadap etiologi sirosis hati, parameter biokemis kerusakan sel hati, fungsi hati dan status klinis maupun nutrisi pasien <sup>(30)</sup>



Sehingga Kruszynska YT dkk yang berusaha mendapatkan kesimpulan bagaimana hubungan timbal balik antara sekresi insulin dan insensitivitas insulin dan patogenesis intoleransi glukosa pada penderita sirosis hati tetap tidak jelas<sup>(24)</sup>.



**Gbr.04. Aksi insulin dan resistensi insulin**  
(Dikopi dan dikutip dari kepustakaan 27)

Karena melihat masih banyak keaneka ragaman pendapat yang dikemukakan itu, patofisiologi sirosis hati dengan diabetes melitus memberi kesan masih tetap mengambang. Boedisantoso mengemukakan patofisiologi DM tipe sirosis hati<sup>(5,29)</sup>.

Muller J dkk (1995), dengan memperhatikan respon dosis insulin, gangguan sensitivitas insulin pada sirosis hati (yaitu konsentrasi insulin pada paroh efek maksimum meningkat) dan keresponannya (yaitu respon maksimum terhadap insulin berkurang). Bukti baru tersebut menunjukkan bahwa:

- i. abnormalitas pengangkutan insulin ke sel efektor ( jaringan otot ).
- ii. mengurangnya transport glukosa lewat membran sel.
- iii. penurunan aktivasi sintesis glikogen jaringan otot

menerangkan penurunan pemakaian glukosa yang dipacu insulin pada sirosis.

Bersamaan dengan itu, fosforilasi glukosa yang dipacu insulin, glikolisis anaerob dan oksidasi glukosa adalah normal pada kebanyakan penderita sirosis. Skenario metabolik ini dikutip dari diabetes melitus tipe II. Sesudah makan hiperinsulinemia mungkin mengatasi resistensi insulin perifer pada sirosis, dan menerangkan bahwa test toleransi glukosa 'oral' normal pada 30% pasien-pasien dengan sirosis. Sebagai tambahan, hiperglikemi sesudah makan adalah mekanisme kompensasi penting yang lain, sehingga pemakaian glukosa itu normal pada penderita sirosis hati<sup>(31)</sup>.

Angka prevalensi diabetes bertambah dengan usia. Banyak manifestasi klinik diabetes serupa dengan perubahan fisiologis pada usia lanjut. Terdapat hubungan yang erat antara usia tua, diabetes melitus dan aterosklerosis. Baik usia tua maupun diabetes melitus, kedua-duanya mempunyai hubungan dengan hiperglikemia, hiperinsulinemia, resistensi insulin dan hipertensi, disamping adanya perubahan sifat trombosit, glikosilasi jaringan vaskuler, proliferasi sel serta kadar lipoprotein<sup>(32,33)</sup>.

## II. 3. METABOLISME KOLESTEROL DAN TRIGLISERID

Ada empat kelompok besar klasifikasi lemak di dalam plasma manusia adalah kolesterol tak teresterifikasi, kolesterol ester, fosfolipid dan trigliserid. Zat yang tidak larut dalam air tersebut dibawa protein di dalam darah disebut dengan lipoprotein. Sehubungan dengan peran hati yang sentral dalam metabolisme lipoprotein, tidak mengherankan bila terjadi kelainan atau penyakit pada hati akan mempengaruhi konsentrasi lemak dan lipoprotein<sup>(34,35)</sup>.

Trigliserid merupakan senyawa lipid utama yang terkandung dalam bahan makanan. Gliserida adalah senyawa ester antara gliserol dan asam lemak. Jumlah rantai asam lemak akan menunjukkan namanya, misal: 1, 2 dan 3 rantai asam lemak; maka namanya mono-, di- dan triasilgliserol atau trigliserid<sup>(35,36)</sup>.

Triasilgliserol harus dihidrolisis oleh enzim lipase yang sesuai, untuk menjadi asam lemak dan gliserol sebelum proses katabolisme selanjutnya dapat berlangsung. Proses ini lalu diikuti oleh pengambilan asam lemak bebas dalam jaringan dan oksidasi atau reesterifikasi selanjutnya. Banyak jaringan yang memiliki kemampuan untuk oksidasi asam lemak, antara lain: hati, jantung, ginjal, otot, paru, testis, otak dan jaringan adiposa<sup>(34,35)</sup>.

Biosintesis kolesterol yang paling giat berlangsung dalam jaringan hati, kulit, kelenjar anak ginjal, dan kelenjar kelamin sedangkan dalam jaringan lemak, otot, urat nadi dan otak dewasa; kegiatan sintesis berada pada tingkat yang rendah. Pada hakikatnya semua jaringan yang mengandung sel berinti mampu mensintesis kolesterol. Fraksi mikrosomal (retikulum endoplasmik) dan sitosol sel bertanggung jawab atas sintesis kolesterol<sup>(36,37,38)</sup>.

Hati mempunyai peranan sentral dalam metabolisme kolesterol dan organ terpenting dalam kolesterol homeostasis<sup>(39)</sup>. Asetat merupakan prazat utama dalam biosintesis kolesterol. Tahap reaksi jalur biosintesis kolesterol dibagi menjadi tiga bagian: 1. pembentukan asam mevalonat dari asetat, 2. pembentukan skualin dari asam mevalonat, dan 3. pembentukan kolesterol dari skualin<sup>21</sup>. Kurang lebih separoh dari kolesterol tubuh berasal dari sintesis (sekitar 500 mg/hari), dan sisanya

diberikan oleh makanan sehari-hari. hati menghasilkan kurang lebih 50% dari total sintesis, usus sekitar 15%, dan kulit sebagian besar sisanya<sup>(36,38)</sup>

Kolesterol terdapat dalam jaringan dan lipoprotein plasma, bisa sebagai kolesterol bebas atau bergabung dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesteril. Unsur ini disintesis dari asetil-CoA dan akhirnya dikeluarkan dari tubuh lewat empedu sebagai garam-garam kolesterol atau empedu. Kolesterol merupakan prazat semua senyawa steroid dalam tubuh, seperti kortikosteroid, hormon sex, asam empedu dan vitamin D<sup>(38)</sup>.

Dislipidemi dapat terjadi primer atau sekunder. Dislipidemi primer disebabkan oleh karena adanya kelainan genetik atau bawaan, sedangkan dislipidemi sekunder disebabkan oleh kelainan atau penyakit lain, seperti DM, sindrom nefrotik, hipotiroidisme, gagal ginjal menahun.<sup>(18)</sup> Beberapa contoh dislipidemi primer antara lain: hiperkolesterolemia poligenik, hiperlipidemia kombinasi familial, hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnant (tipe III), hipertrigliseridemia familial, sindrom kilomikron, dislipidemia HDL, kolesterolemia beta. Dislipidemi primer dan sekunder dapat terjadi secara bersamaan (sebagai contoh: hipertrigliseridemia familial yang disertai dengan hipertrigliseridemia karena alkohol)<sup>(18,21)</sup>

Subyek yang mendapatkan terapi hormonal juga mempengaruhi kadar lipid. Pada wanita pasca menopause pemberian estrogen (conjugated estrogen 0,625 mg atau estradiol 2 mg micronized) dapat menurunkan kadar kolesterol total sebesar 15% dan meningkatkan HDL 15%. Namun estrogen dapat meningkatkan trigliseridemi terutama pada wanita yang sebelumnya telah mempunyai kadar trigliserida yang tinggi<sup>(41,46, 48)</sup>.

Salah satu produk metabolisme kolesterol di dalam hati adalah asam empedu. Indikator asam empedu telah terbukti dapat dipakai untuk menilai derajat kelainan fungsi sirosis hati, sehingga telah dimasukkan dalam skor CTP (Child-Turcotte-Pugh)<sup>(48)</sup>.

Ada beberapa faktor yang dilaporkan mempengaruhi sintesis kolesterol, sebagaimana terlihat pada tabel 2. Selain daftar pada tabel 2 tersebut ada beberapa

obat lain yang dapat mempengaruhi kadar lipid dalam darah, antara lain: hidrochlortiazide, chlorthalidone, penghambat reseptor beta, hormon steroid

Tabel 2. Faktor-faktor yang dilaporkan mempengaruhi sintesis kolesterol oleh hati<sup>(34)</sup>.

Meningkatkan	Menurunkan
Fistula biliferus.	Makan kolesterol.
Kolesteramin	Makan asam empedu.
Reseksi ileum	Sterol teroksigenasi.
Infus asam lemak	Puasa.
Hormon tiroid	Penghambat sintesis protein.
Kortikosteroid	Klofibrat.
Zat adrenergik	Asam nikotinat
Glukagon.	Jenis kelamin maskulin.
Triton WR1339	Umur.
Irradiasi sinar X	
Nefrosis	

(termasuk steroid anabolik-androgenik, estrogen, progestin, 'estrogen receptor modulators, DHEA/ dehydroepiandrosterone dan glukokortikoid), cyclosporin, tacrolimus, retinoid<sup>(41,42,49)</sup>.

Pemeriksaan laboratorium memegang peran yang sangat penting untuk menegakkan diagnosis dislipidemia. Untuk itu diperlukan prosedur baku mengenai pemeriksaan dan cara pelaporan yang sama di semua pusat penelitian. Sebelum dilakukan pemeriksaan laboratorium, penderita perlu dipersiapkan. Sebaiknya subyek/ penderita dalam keadaan metabolik stabil, tidak ada perubahan berat badan, pola makan, kebiasaan merokok, olah raga, minum kopi./ alkohol; dalam 2 minggu terakhir sebelum diperiksa, tidak ada sakit berat atau operasi besar dalam 2 bulan

terakhir. Apabila hal tersebut tidak memungkinkan, pemeriksaan tetap dilakukan tetapi dengan disertai catatan<sup>(40)</sup>.

Pengaruh makanan berlemak dibuktikan dengan kenaikan konsentrasi trigliserida serum yang dapat bertahan sampai 9 jam, sementara mempunyai efek yang sedikit pada kadar kolesterol total. Sedangkan pengaruh puasa bervariasi tergantung massa tubuh yang bersangkutan, apakah gemuk atau kurus. Kadar asam asetoasetat meningkat nyata selama puasa 1 hari. Lipolisis direfleksikan dengan kenaikan 3 kali lipat konsentrasi gliserol serum dengan puasa 3 hari pada orang kurus, bila dibandingkan dengan perubahan yang sangat kecil pada kecepatan yang dapat diamati pada orang gemuk. Waktu pengambilan darah, karena kolesterol dan trigliserida serum diperiksa bersamaan sebagai bagian dari profil lemak, pasien harus diminta untuk puasa paling sedikit 12 jam sebelum pengambilan<sup>(43,44)</sup>.

Perubahan diurnal dan musim. Variasi diurnal total kolesterol dan fosfolipid adalah minimal, meskipun stres psikologi sementara dapat meningkatkan kadar kolesterol serum. Perubahan musiman kadar kolesterol total direfleksikan dengan kenaikan sedikit pada musim dingin (rata-rata 2,5%) dibandingkan musim panas. Selama siklus menstruasi kadar kolesterol plasma berfluktuasi, dengan konsentrasi terendah tercatat pada waktu ovulasi sama dengan sekresi maksimum estrogen dan meningkat segera sebelum menstruasi<sup>(43,45)</sup>.

Trigliserid dan kolesterol relatif tidak larut di dalam air, sebagai alat transportasinya dipakai lipoprotein. Lipoprotein ada beberapa macam, yaitu: (Lihat Tabel 3).

Hati merupakan organ paling penting pada metabolisme lipoprotein. VLDL disintesis di hati, disekresi ke dalam sirkulasi darah dan dikonversi menjadi IDL (remnant VLDL) dan LDL. Reseptor LDL pada hati meliputi 75% dari seluruh reseptor LDL dalam tubuh. Hati juga merupakan tempat penting untuk sintesis HDL. Enzim LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase) yang berfungsi mengesterifikasi semua kolesterol yang terdapat pada lipoprotein, juga disintesis di hati<sup>(36)</sup>.

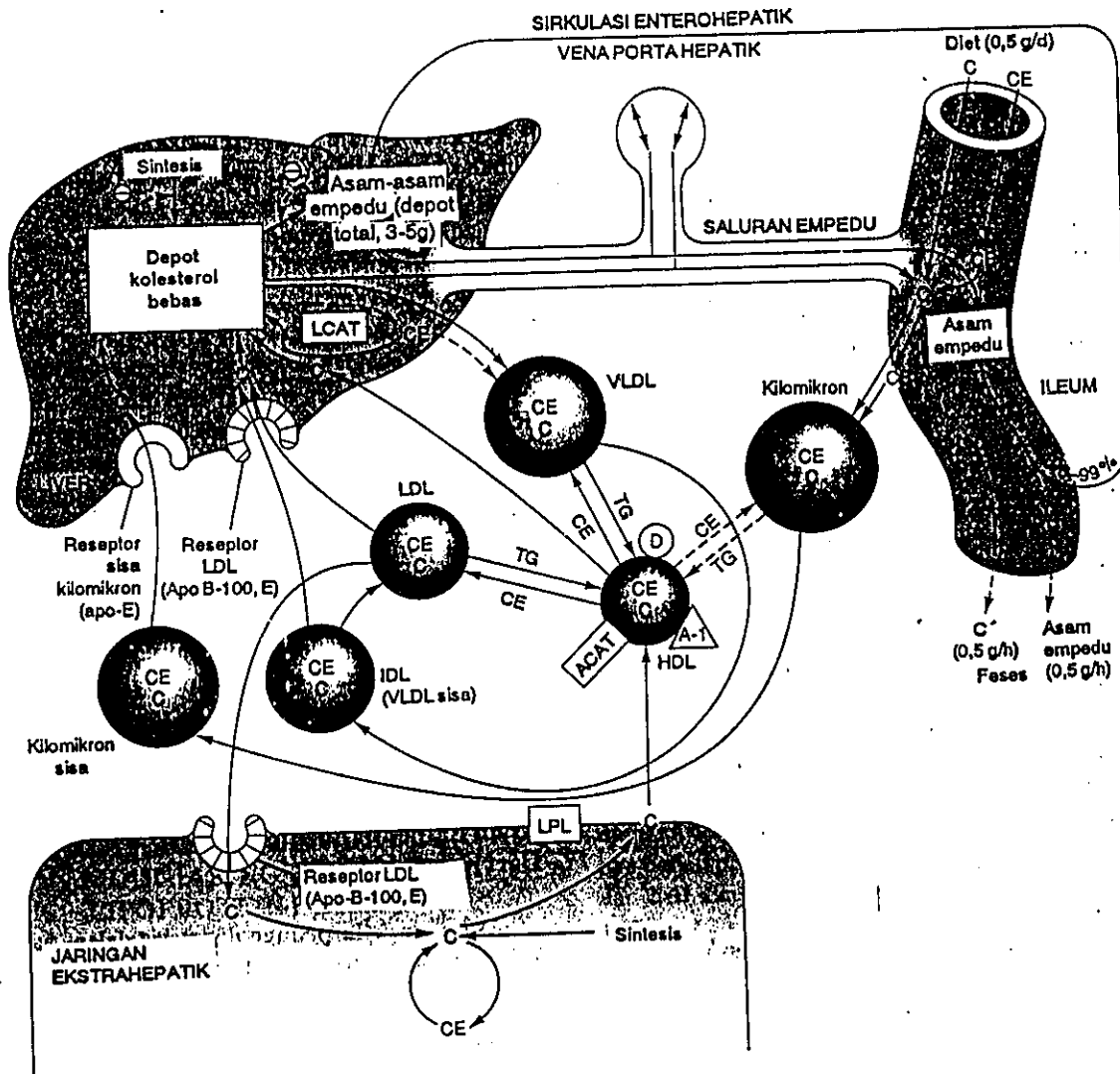
Tabel 3 : Karakteristik fisik-kemis dari kelompok lipoprotein mayor<sup>(46)</sup>

Lipoprotein	Densitas (g/dL)	BM (daltons)	Diameter (nm)	Lipid		
				TG	Kol	PL
Kilomikron	0.95	400 X 10 <sup>6</sup>	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0.95-1.006	10-80 X 10 <sup>6</sup>	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1.006-1.019	5-10 X 10 <sup>6</sup>	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1.019-1.063	2,3 X 10 <sup>6</sup>	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1.063-1.21	1.7-3.6 X 10 <sup>6</sup>	5-12	5-10	15-25	20-30

VLDL: Very Low Density Lipoprotein, IDL: Intermediate Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL : High Density Lipoprotein, TG : Triglisericid, Kol : Kolesterol, PL : Phospholipid.

Lipoprotein pembawa trigliserid (TG) ada 2 macam yaitu kilomikron (pembawa dari usus ke hati) dan VLDL (membawa dari hati ke jaringan). Dalam aliran darah, kilomikron dan VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim LPL (Lipoprotein Lipase) menghasilkan remnant kilomikron dan remnant VLDL yang selanjutnya remant VLDL (IDL) sebagian akan ditangkap oleh reseptor IDL di hati, sebagian menjadi LDL yang akhirnya juga akan ditangkap oleh reseptor LDL hati<sup>(36,37,38,46)</sup>. Lihat gambar 05<sup>(36)</sup>.

Hormon insulin berperan mencegah lipolisis, merangsang penggunaan glukosa dan sintesis trigliserid di jaringan lemak, menurunkan insulin naiknya glukagon yang menyertai puasa (starvation) menggeser proses dari menyimpan menjadi memproduksi energi. Sebagai sumber energi FFA (free fatty acids) hasil pemecahan trigliserid jaringan lemak merupakan sumber energi utama.. Dalam starvation yang meningkat justru 'counter - insulin hormones' (glukagon, katekolamine, 'growth hormone', glukokortikoid), dengan efek bahwa akan terbentuk glukosa yang sangat penting bagi organ vital<sup>(19)</sup>.



**Gbr 05. Pengangkutan kolesterol antar-jaringan dalam tubuh manusia**  
 C: kolesterol bebas; CE: ester kolesterol; VLDL: very low density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; IDL: intermediate-density lipoprotein; ACAT: asil-KoA: kolesterol asiltransferase; LCAT: lesitin: kolesterol asiltransferase; A-1: apoprotein A-1; D: apoprotein D; LPL: lipoprotein lipase.  
 ( Dikopi dan dikutip dari kepustakaan 36 ).



Hiperinsulinemia atau resistensi insulin dapat meningkatkan pengeluaran VLDL (trigliseride) dari hati, HDL kolesterol cenderung meningkat, sementara LDL kolesterol berubah secara tidak konsisten<sup>(25)</sup>.

Petrides AS, dkk (1991) dalam penelitiannya pada 8 penderita sirosis hati yang stabil dengan 12 kontrol, menemukan bahwa oksidasi asam lemak bebas mirip antara penderita sirosis hati dengan kontrol. Dengan dosis rendah infus insulin, asam lemak bebas dalam plasma gagal untuk menekan ke normal (pada penderita sirosis), sementara dengan dosis insulin yang lebih tinggi semua parameter metabolisme asam lemak bebas berhasil menekan ke normal. Pada pasien sirosis didapatkan peningkatan kadar asam lemak bebas dan oksidasi lemak<sup>(47)</sup>.

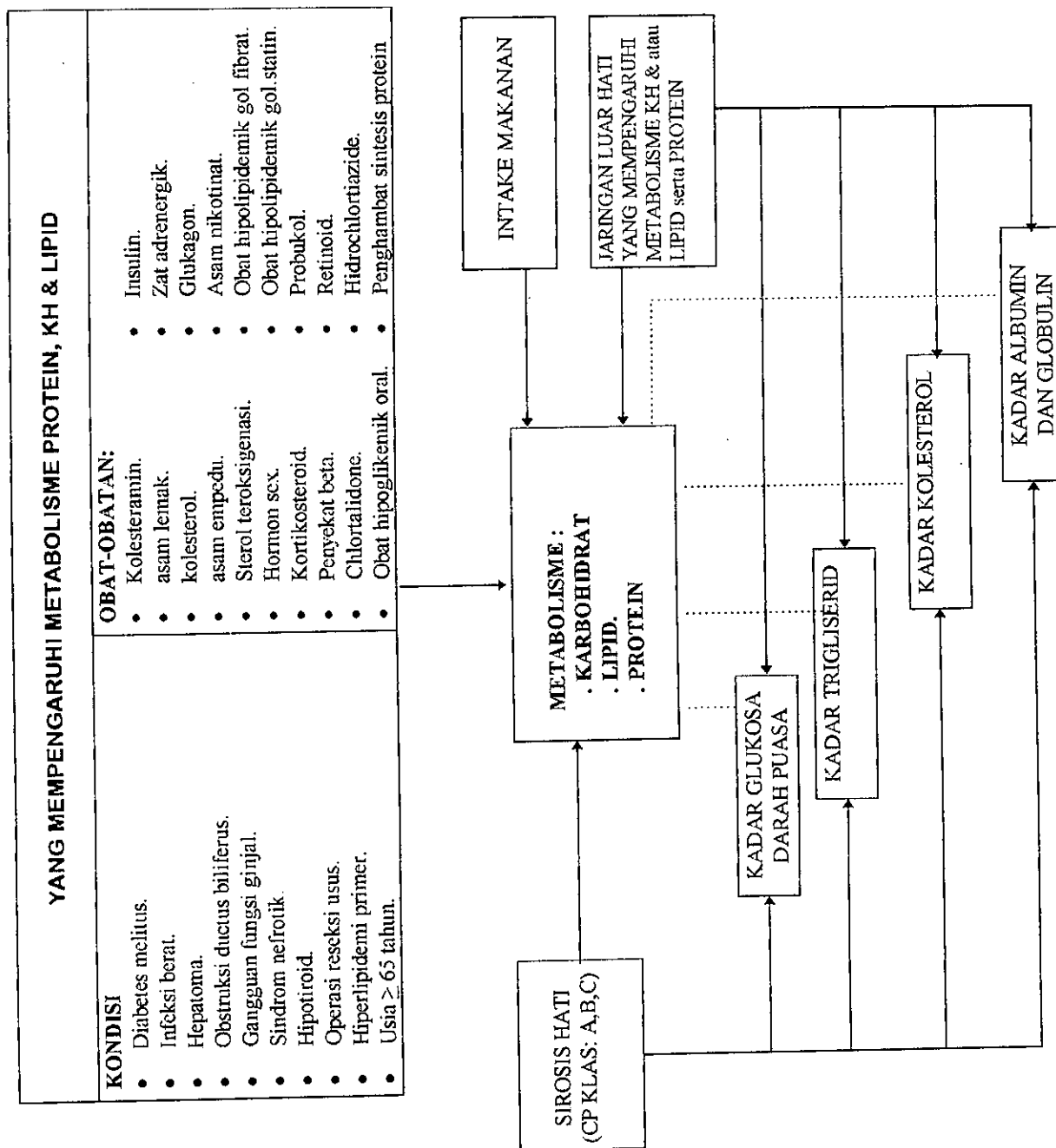
Penderita sirosis yang puasa mempunyai kadar 'non-esterified fatty acids/ NEFA' dalam plasma tinggi, dan perubahan dari oksidasi NEFA yang tinggi, disamping kadar insulin dalam plasma yang tinggi. Diukur glukosa, NEFA dan gliserol 'flux rate' pada penderita sirosis dan kontrol, pada kondisi basal dan selama klem hiperinsulinemik-euglikemik 0.05 U/ kg/ jam. Setelah puasa semalam, glukosa darah dan pemecahan glukosa mirip pada kedua grup, gliserol plasma basal dan kadar NEFA lebih tinggi pada penderita sirosis, hal ini mengindikasikan peningkatan lipolisis pada pasien dengan sirosis, klirens NEFA dan gliserol mirip pada kedua grup, menunjukkan tidak ada kelainan ambilan jaringan pada pasien<sup>(26)</sup>.

Hati mempunyai peranan kunci dalam sintesis dan metabolisme lipoprotein serum, penyakit hati kronik diperkirakan terjadi perubahan dalam kadar lemak dan lipoprotein dalam serum. Perubahan ini terjadi karena adanya gangguan sintesis lipoprotein, sintesis 'lecithin-cholesterol acyltransferase' dan defisiensi lipase, abnormalitas klirens partikel lipoprotein remnant dan LDL, sebagaimana regurgitasi ke plasma lemak bilier. Pada penderita dengan sirosis, secara signifikan terdapat penurunan kadar dalam serum LDL, HDL dan kolesterol total., sedangkan kadar VLDL kolesterol secara bermagna lebih rendah dibanding dengan pasien kontrol. Kadar LDL, HDL dan kolesterol total secara progresif menurun pada pasien klas Child A dengan klas C<sup>(14,37)</sup>.

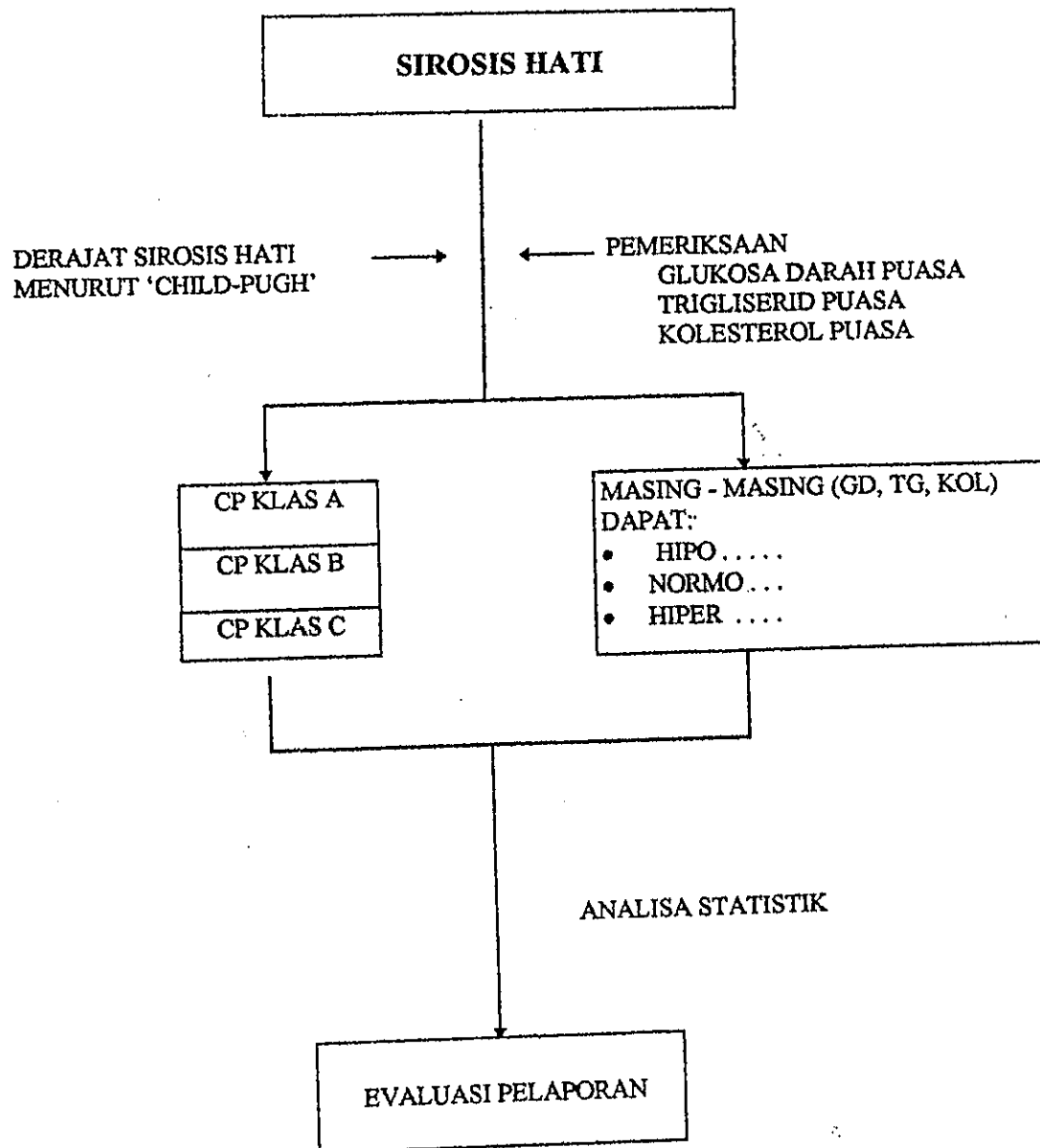
Penurunan kolesterol ester dalam plasma menunjukkan adanya kerusakan hati dan gangguan esterifikasi kolesterol dalam hati. Kerusakan hati berat sering menyebabkan penurunan kadar kolesterol total, termasuk fraksi bebas dan yang teresterifikasi<sup>(14)</sup>.

---

## II. 4. KERANGKA TEORI



## II. 5. KERANGKA KONSEP



## II. 6. HIPOTESIS PENELITIAN

- Semakin berat derajat keparahan sirosis hati akan terjadi hiperglikemi.
  - Semakin berat derajat keparahan sirosis hati kadar kolesterol dan trigliserid akan semakin turun.
-

## BAB III

### METODOLOGI PENELITIAN

#### III. 1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Bidang ilmu yang diteliti adalah di bidang kesehatan khususnya Ilmu Penyakit Dalam dengan titik berat pada cabang Ilmu Endokrinologi dan Metabolik serta Gastroenterohepatologi.

#### III. 2. JENIS PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara 'Cross sectional observational study' terhadap penderita sirosis hati.

#### III. 3. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Tempat penelitian: RSUP Dr Kariadi Semarang.

RS Kotamadya Semarang.

Waktu penelitian : Desember 1999 s/d Februari 2000.

#### III. 4. JUMLAH SAMPLE<sup>(50)</sup> :

Untuk menghitung jumlah sampel digunakan rumus:

$$N = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P (1-P)}{d^2}$$

P : proporsi : 14,6%.

1-P : 0,854

dari tabel  $Z^2_{1-\alpha/2} = 1,96$  (derajat kepercayaan 95%).

d : 0,1 ( bila diasumsikan hasil estimasi berada dalam point proporsi yang sebenarnya )

$$N = \frac{(1,96)^2 (0,146) (0,854)}{(0,1)^2}$$

$$= 47,8986$$

$$\approx 48.$$

### III. 5. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

#### **Kriteria inklusi:**

Semua penderita sirosis hati yang di rawat inap atau rawat jalan di RSUP DR Kariadi dan RS Kotamadya Semarang yang bersedia ikut dalam penelitian.

#### **Kriteria eksklusi :**

- Penderita DM
- Infeksi berat.
- Hepatoma.
- Obstruksi ductus biliferus.
- Gangguan fungsi ginjal.
- Sindrom nefrotik.
- Hipotiroid.
- Pernah operasi reseksi usus.
- Tidak mendapat obat yang mempengaruhi kadar lipid dalam 2 minggu terakhir;  
obat-obatan tersebut antara lain:

Kolesteramin	Makan kolesterol.
Infus asam lemak	Makan asam empedu.
Hormon tiroid	Sterol teroksigenasi.
Hormon sex	Penghambat sintesis protein.
Kortikosteroid	Asam nikotinat
Zat adrenergik	Obat hipolipidemik gol. fibrat

Glukagon.	Obat hipolipidemik gol. statin.
Cyclosporin	Probukol.
Tacrolimus	Retinoid.
Triton WR1339	Hidrochlortiazide
	Chlortalidone

- Usia  $\geq$  65 tahun.
- Hiperlipidemia primer ( Pada responden yang menderita kelainan ini tidak dapat disingkirkan secara baik, karena tidak diketahui kadar kolesterol sebelum penelitian serta adanya keterbatasan pemeriksaan untuk memastikan adanya dilipidemi primer.).

### III. 6. CARA PENGUMPULAN DATA

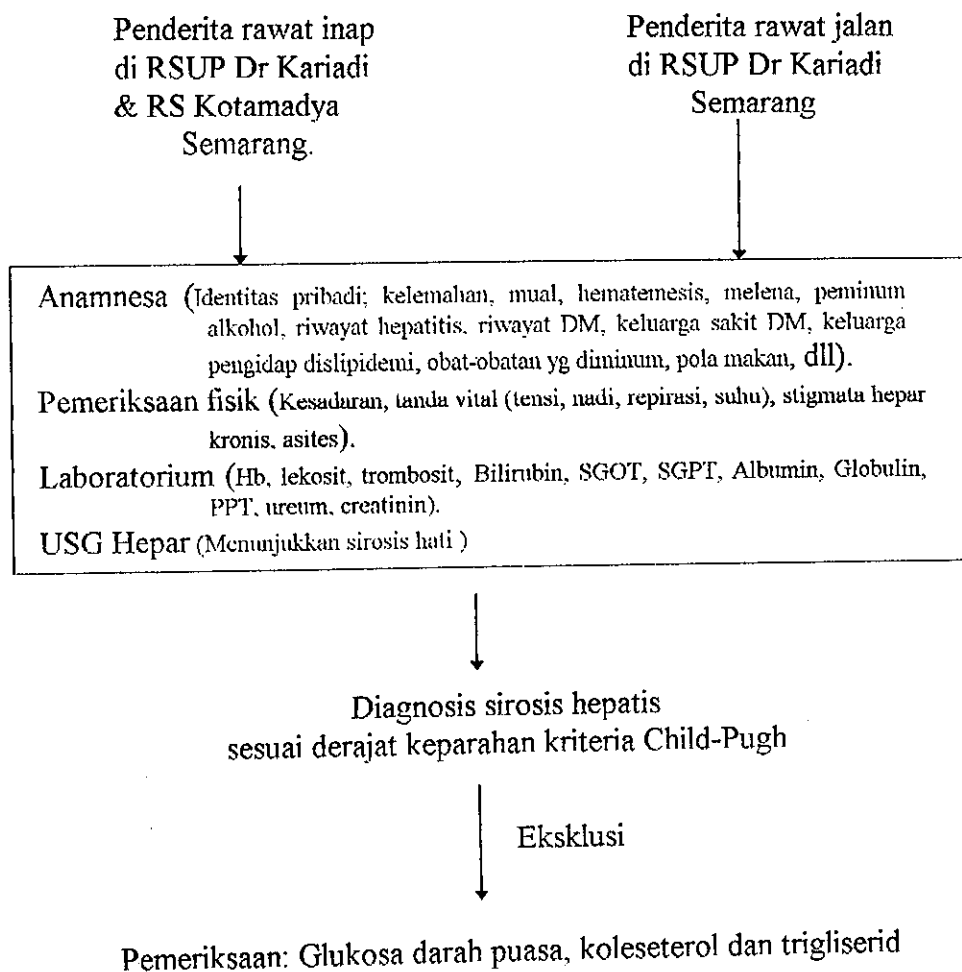
Data didapat dari penderita baik melalui rawat jalan maupun rawat inap di RSUP Dr Kariadi Semarang dan penderita rawat inap di RSUD Kotamadya Semarang.

Kepada responden/ penderita , sebelum dilakukan penelitian, kepada calon peserta diberikan penjelasan terlebih dahulu mengenai cara penelitian, kegunaan penelitian dan persiapan yang harus dilakukan (misalnya menghentikan sementara pemakaian obat-obatan yang mempengaruhi kadar glukosa, kolesterol dan atau trigliserid; sesuai dengan waktu paruh obat) . Apabila calon peserta jatuh pada kondisi tidak mampu untuk menerima penjelasan dan tidak mampu untuk memutuskan sesuatu atas diri dia sendiri (misalnya pada penderita koma), maka keterangan tersebut dapat diberikan kepada ahli waris atau keluarga penderita.

Setelah memahami perihal penelitian tersebut, baru kepada calon peserta / ahli waris atau keluarganya, dimintakan persetujuannya. Hanya calon peserta yang menyatakan persetujuannya saja yang dimasukkan dalam penelitian, dengan menandatangani surat pernyataan kesediaan ikut penelitian (informed consent).



### III. 6.1. ALUR PENELITIAN:



### III. 7. PEMERIKSAAN GLUKOSA DARAH PUASA, KOLESTEROL DAN TRIGLISERID

Pemeriksaan glukosa darah puasa, trigliserid dan kolesterol, setelah subyek puasa 12 - 16 jam (subyek boleh minum air putih), sebelum sampel diambil subyek duduk selama 5 menit (untuk subyek rawat jalan), pengambilan sampel dilakukan dengan melakukan bendungan vena seminimal mungkin, bahan yang diambil adalah

serum<sup>13</sup>. Kemudian diperiksa dengan menggunakan mesin penganalisa kolesterol, Triglisericid dan Glukosa Darah: HITACHI: 7050 Automatic analyzer.

### III. 8. DEFINISI OPERASIONAL

#### A. Diagnosis Sirosis hati:

Didasarkan atas anamnesa, pemeriksaan fisik, laboratorium, USG Hati yang menunjukkan gambaran sirosis hati.

*Anamnesa* antara lain mengenai: Identitas pribadi (nama, jenis kelamin, umur, alamat), badan lemah/ mudah lelah, rasa tidak enak di ulu hati, mual, hematemesis, melena, konsumsi alkohol, riwayat hepatitis, riwayat DM, pernah mengidap dislipidemi, keluarga pengidap dislipidemi, riwayat keluarga sakit DM (terutama 2 genegrasi ke atas dan 2 generasi ke bawah), obat-obatan yang diminum, jenis makanan yang dimakan dan pola makan terutama 2 minggu terakhir.

*Pemeriksaan fisik* mencakup: Kesadaran, tanda vital (tensi, nadi, respirasi, suhu), kondisi kelenjar tiroid, stigmata hepar kronik (spider nevi, rambut rontok, ginaecomasti, eritema palmaris, adanya kolateralisasi, splenomegali, hati mengecil atau membesar teraba kenyal dengan pinggir tumpul, edema tungkai, asites)<sup>3</sup>.

*Laboratorium* yang diperiksa antara lain: Hemoglobin, hematokrit, lekosit, Trombosit, Bilirubin, SGOT, SGPT, GGT, Alkali fosfatase, Albumin, Globulin, PPT (plasma prothrombin time), ureum, creatinin.

*USG Hepar* : dilakukan oleh ahli USG dan dinyatakan sebagai sirosis hati, serta tidak ada tanda-tanda keganasan.

Penegakkan diagnosis pada penelitian ini berdasarkan kepada anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, USG Hati yang menunjukkan gambaran sirosis hati.

**B. Batasan kriteria Child-Pugh.** Diambil berdasarkan pada tabel di bawah:

Score	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (grm/dl)	Protombin time (second)	Hepatic Encephalopathy (grade)	Ascites
1	<2	>3,5	1 - 4	None	None
2	2-3	2,8 - 3,5	4 - 6	1 - 2	Mild (detectable)
3	>3	<2,8	>6	3 - 4	Severe (tense)

Child Klas A : skor 5 - 6

Klas B : skor 7 - 9

Klas C : skor > 9

**C. Nilai normal laboratoris:**

Bilirubin total : 0,20 - 1,20 mg%

Albumin : 3,5 - 5,0 gr%.

Kolesterol : 50 - 200 mg%

Trigliserid : 50 - 200 mg%

Glukosa darah : 60 - 126 mg%

Prothrombin time : diperbandingkan dengan kontrol. Terdapat 3 kriteria: lebih panjang 1 - 4 detik dari kontrol, lebih panjang antara 4-6 detik dari kontrol dan lebih panjang dari 6 detik dari kontrol.

**D. Ensefalopati hepatikum<sup>(1,17)</sup>:**

Grade 1 : *Confused*. Perubahan suasana hati dan tingkah laku. Defek psikometrik.

Grade 2 : *Drowsy*. Tingkah laku yang tidak memadai.

Grade 3 : *Stupor*, tetapi dapat berbicara dan dapat melakukan perintah sederhana. Pembicaraannya tak terartikulasikan. *Confused* yang nyata.

Grade 4 : Koma. Tidak dapat disadarkan.

### III. 9. ANALISA STATISTIK

1. Deskripsi data disajikan dalam bentuk grafik dan tabel.
2. Perbedaan rata-rata glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid menurut tingkatan klas Child-Pugh diuji dengan One Way Anova.
3. Korelasi antara masing-masing kadar glukosa darah puasa, kolesterol dan trigliserid dengan skor Child-Pugh diuji dengan korelasi Pearson.
4. Pengolahan dan analisis data dikerjakan dengan program statistik SPSS/ PC+, dengan nilai batas kemaknaan 95% ( $p=0,05$ )

### III. 10. KETERANGAN KELAIKAN ETIKA

Untuk pelaksanaan penelitian perlu adanya ijin dari Komisi Etika penelitian FK UNDIP dan Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang.

### III. 11. PERSONALIA PENELITIAN

Peneliti utama	: Dr Triyanta Yuli Pramana.
Pembimbing	: Dr Tony Suhartono, SpPD.
Konsultan	: Dr Hirlan, SpPD-KGEH.
Konsultan statistik	: Dr. Wahyu Rohadi.

### III. 12. BIAYA PENELITIAN

Biaya yang ada sebagai akibat adanya penelitian ini akan ditanggung oleh peneliti.

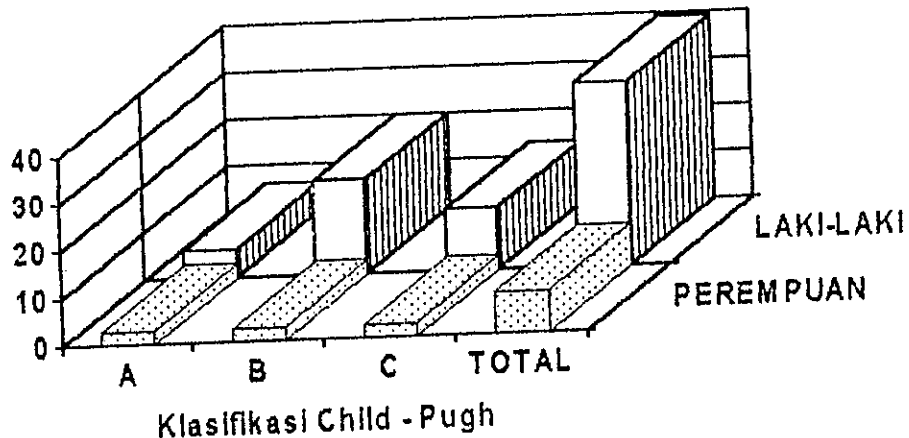
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 48 penderita sirosis hati. Sebagian besar penderita (81,3 %) berjenis kelamin laki-laki dan 9 penderita ( 18,7%) perempuan. Berdasarkan derajat keparahan penyakit sirosis hati dengan kriteria Child-Pugh, maka penderita tersebut terdiri dari 9 penderita (18,7%) sirosis hati ringan (A), 23 penderita (47,9%) sirosis hati sedang (B), dan 16 penderita (33,4%) sirosis hati berat (C).

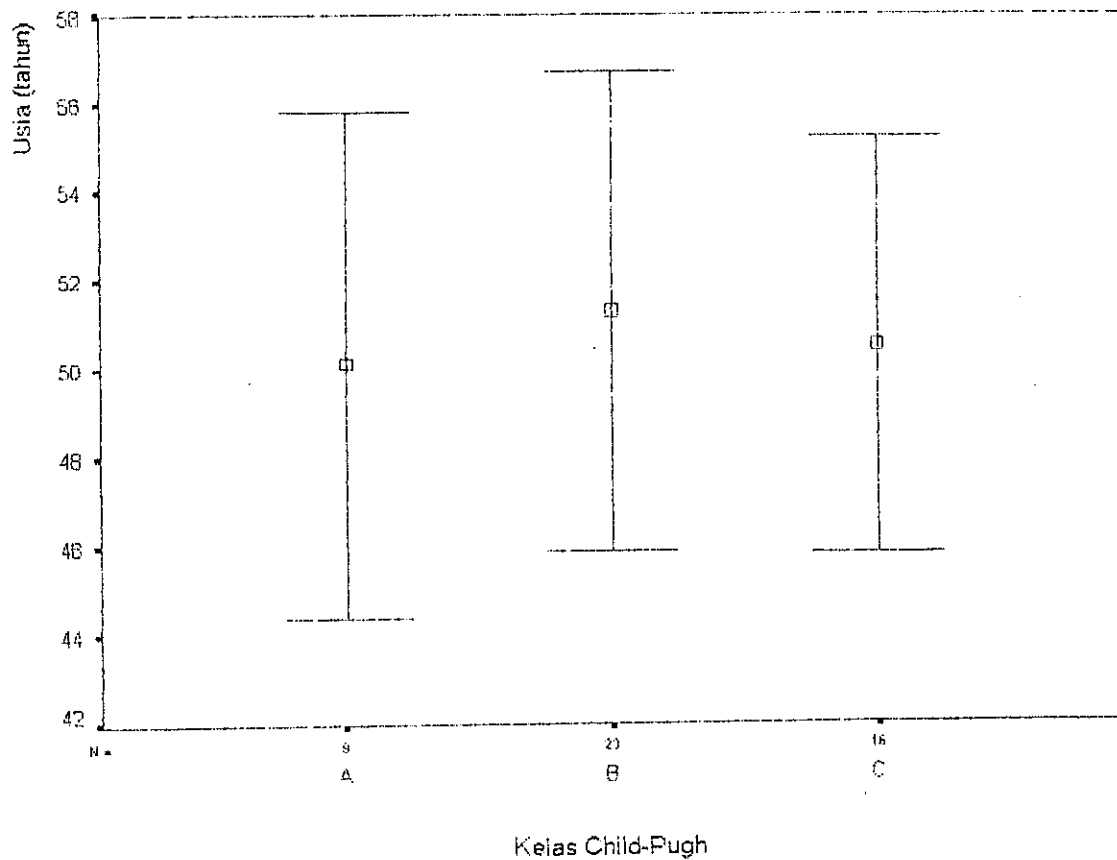
**Tabel 04. Sebaran jenis kelamin penderita sirosis hati**

Jenis Kelamin	Derajat keparahan sirosis hati						Total	
	A		B		C			
Laki - laki	6	15,4%	20	51,3%	13	33,3%	39	100%
Perempuan	3	33,3%	3	33,3%	3	33,3%	9	100%
Total	9	18,8%	23	47,9%	16	33,3%	48	100%



**Gbr. 06. Jumlah laki-laki dan perempuan penderita sirosis hati, sesuai klas Child Pugh.**

Dengan rata-rata  $[\pm SD]$  usia klas A  $50,1 \pm 7,4$  tahun, klas B rata-rata  $[\pm SD]$  usia  $51,3 \pm 12,5$  tahun, klas C rata-rata  $[\pm SD]$  usia  $50,5 \pm 8,8$  tahun.



Gbr. 07. Sebaran usia penderita sirosis hati.

#### IV. 1. Kadar GDP , kolesterol, trigliserid penderita sirosis hati.

Sebagaimana diketahui, glukosa, kolesterol dan trigliserid merupakan hasil metabolisme karbohidrat dan lemak. Tentunya metabolisme tersebut sangat erat korelasinya dengan organ hati. Child-Pugh telah mencoba menyusun beberapa indikator untuk menentukan derajat keparahan sirosis hati melalui skoring gabungan penilaian dari asites, kadar albumin, bilirubin, PPT, dan keadaan ensefalopati. Skor Child-Pugh tersebut kemudian diklasifikasikan menjadi tiga klas yaitu A, B, dan C.

Kadar rata-rata masing-masing GDP, kolesterol dan trigliserid dapat dilihat seperti pada tabel 05.

Tabel 05. Kadar GDP, kolesterol dan trigliserid menurut skor tingkat keparahan penderita sirosis hati Child Pugh.

		SKOR CHILD PUGH						Anova p*
		A		B		C		
		N= 9		n = 23		n= 16		
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
1.	G D P	110,5	13,7	109,0	28,4	124,9	56,4	0,427
2.	Kolesterol	137,1	47,1	102,1	45,8	108,3	50,0	0,179
3.	Trigliserid	83,3	24,2	93,1	43,7	99,3	35,0	0,607

p\* : uji Anova dengan tingkat kemaknaan 95% (p=0,05)

#### IV. 1. 1. Kadar Glukosa darah puasa.

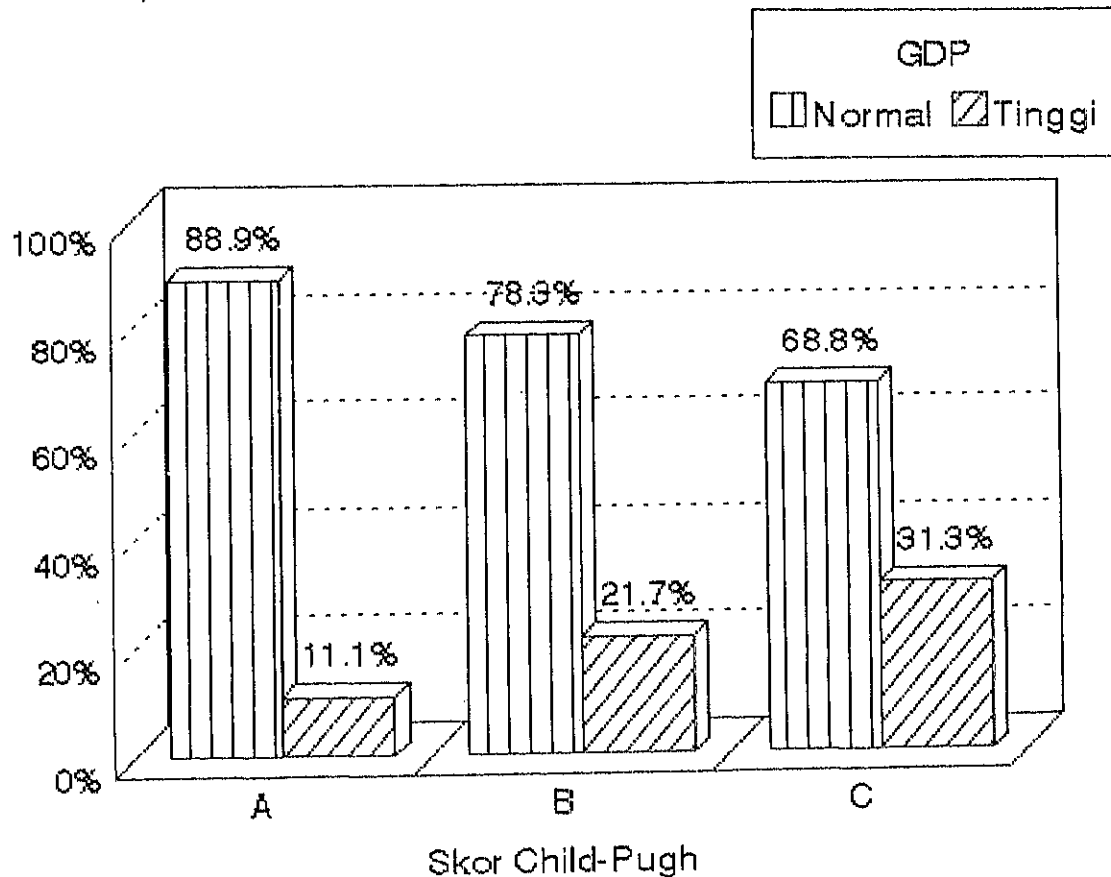
Tidak ada penderita sirosis yang diteliti berkadar glukosa darah rendah (hipoglikemi). Sedangkan jumlah penderita dengan kadar Glukosa darah puasa pada masing-masing klas Child-Pugh penderita sirosis dapat dilihat pada tabel 06.

Tabel 06. Sebaran kadar GDP penderita sirosis hati.

	A		B		C		Total	
Normal	8	88.9%	18	78.3%	11	68.8%	37	77.1%
Tinggi	1	11.1%	5	21.7%	5	31.3%	11	22.9%
Total	9	100%	23	100%	16	100%	48	100%

Dari tabel data di atas terlihat kadar GDP yang tinggi dari total penderita sebesar 22,9%, sedangkan sisanya (77,1%) masih dalam batas normal. Jumlah penderita yang

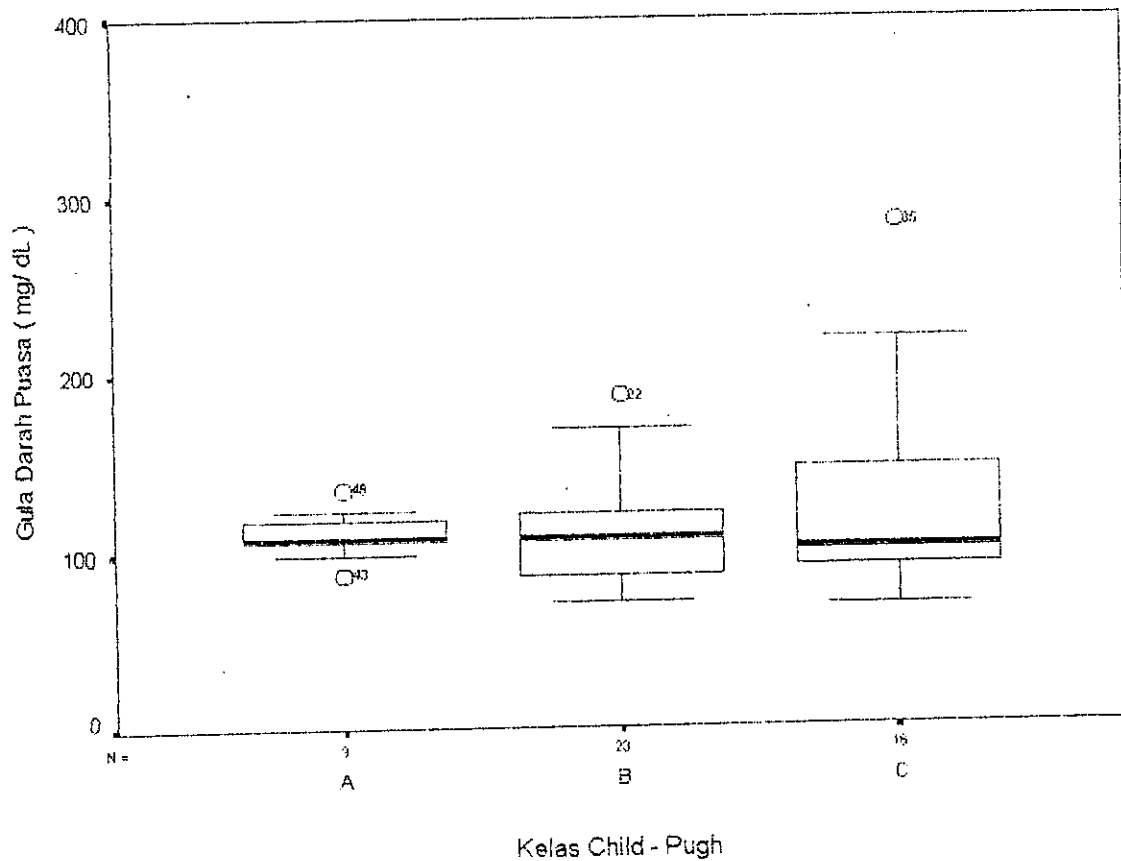
kadar GDP tinggi dari kelompok A ke klas C mengalami peningkatan, klas A hanya 11,1% sedangkan klas C sebesar 21,7%. Lihat gambar 08.



**Gbr. 08. Grafik sebaran prosentase jumlah penderita sesuai kadar GDP pada masing-masing klas Child-Pugh sirosis hati.**

Pada tabel 05 terlihat rata-rata kadar GDP pada klas Child-Pugh C adalah yang paling tinggi, yaitu  $124,9 \pm 56,4$  mg%, sedangkan pada klas Child-Pugh A hanya  $110,5 \pm 13,7$  mg%. Sebaran kadar glukosa darah puasa, pada masing-masing klas Child-Pugh dapat dilihat pada gambar 09.





**Gbr. 09. Kadar GDP pada masing-masing klas Child-Pugh penderita sirosis hati.**

Walaupun ada kecenderungan peningkatan kadar GDP sesuai derajat keparahan penyakit sirosis hati, tidak ada perbedaan bermakna kadar glukosa darah puasa diantara ketiga kelompok A, B dan C.

Apabila peningkatan kadar Glukosa darah puasa tersebut dikorelasikan dengan peningkatan skor Child-Pugh, ternyata secara statistik juga tidak bermakna ( $r = 0,1210$ ). Korelasi tersebut dapat dilihat pada gambar 19.

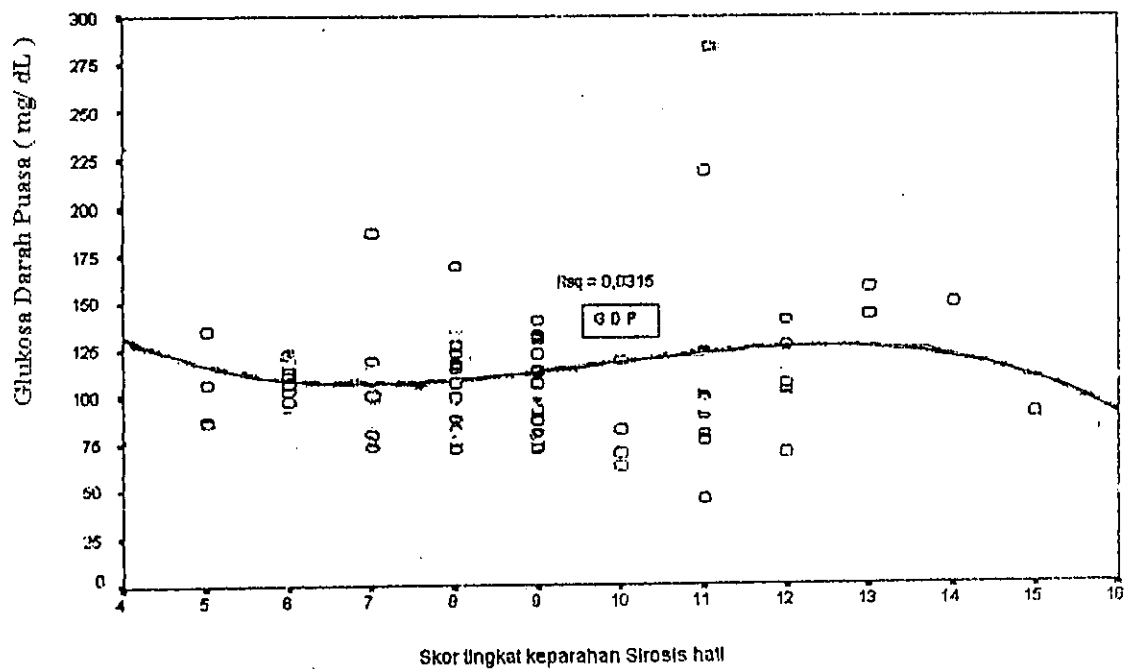
## Skor tingkat keparahan sirosis hati

### CHILD-PUGH

Pearson's Corr

r p

- Glukosa darah puasa 0,1210 0,412



Gbr. 10. Korelasi antara GDP dengan skor tingkat keparahan sirosis hati.

#### IV. 1. 2. Kadar kolesterol

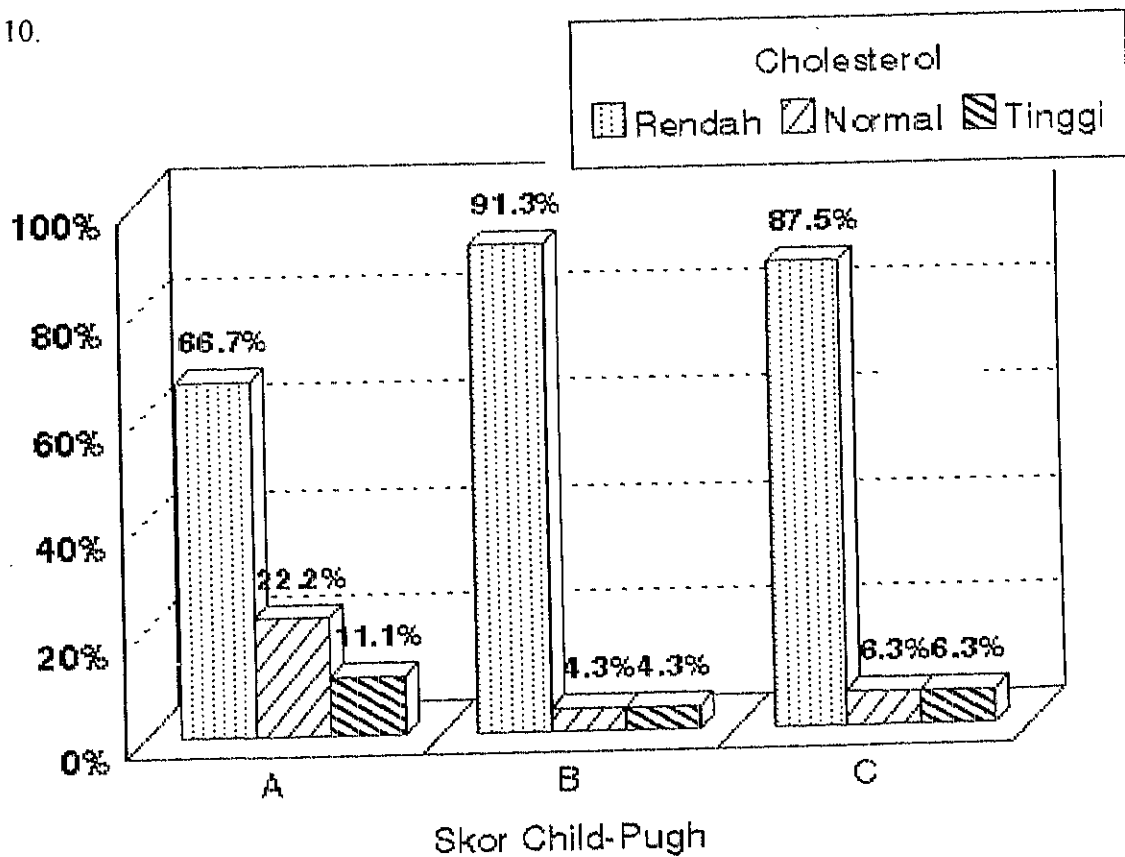
Jumlah penderita pada masing-masing klas Child Pugh dengan kadar kolesterol rendah, normal atau tinggi dapat dilihat pada tabel 07.

Dari data tabel 07 terlihat kadar kolesterol kebanyakan rendah (85,4%) dari total penderita, sedangkan yang berkadar normal dan tinggi hanya 8,3% dan 6,3%.

**Tabel 07. Sebaran kadar kolesterol penderita sirosis hati.**

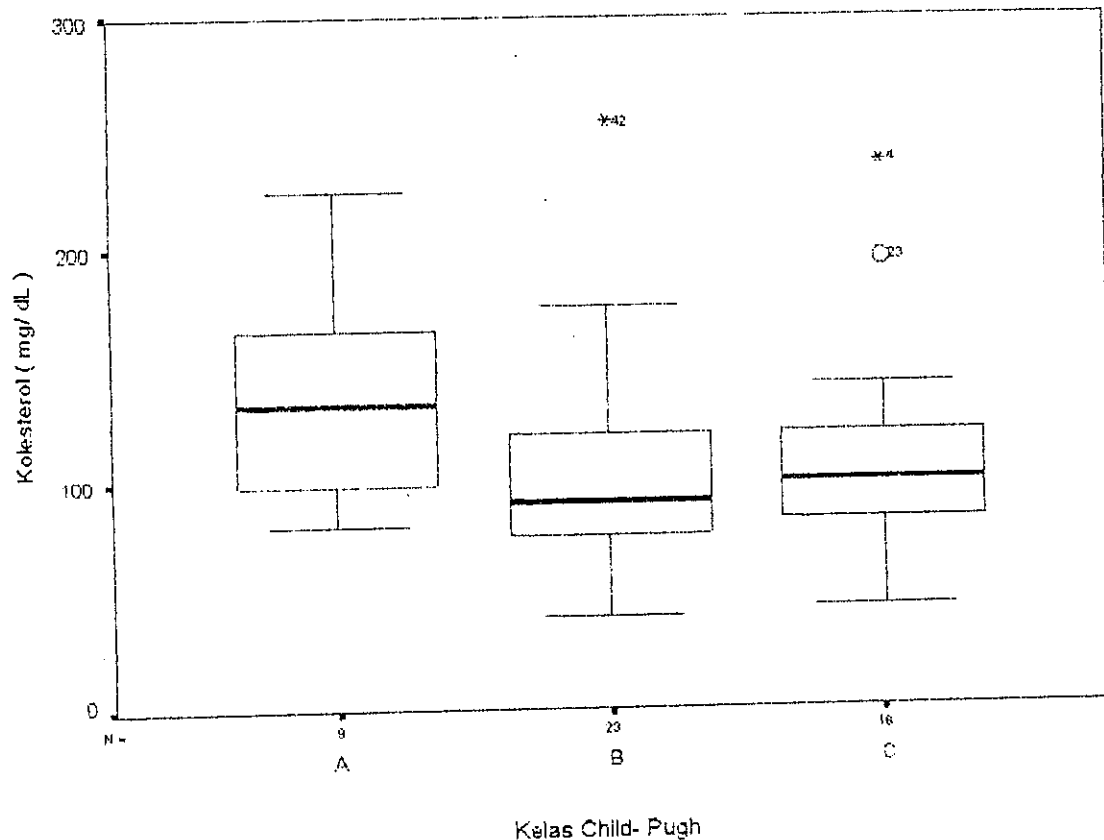
	A		B		C		Total	
Rendah	6	66.7%	21	91.3%	14	87.5%	41	85.4%
Normal	12	22,2%	1	4.3%	1	6.3%	4	8.3%
Tinggi	1	11,1%	1	4.3%	1	6.3%	3	6.3%
Total	99	100%	23	100%	16	100%	48	100%

Diperhatikan pada klas A penderita yang berkadar kolesterol rendah sebesar 66,7% sedangkan pada kelompok C sebesar 87,5%. Grafik besar prosentase penderita dengan kadar kolesterol pada masing-masing klas Child-Pugh seperti terlihat pada gambar 10.



**Gbr. 11.. Grafik sebaran prosentase jumlah penderita sesuai kadar kolesterol pada masing-masing klas Child-Pugh sirosis hati.**

Dari data tabel 05, terlihat kadar kolesterol tertinggi ada pada Child-Pugh klas A, yaitu  $137,1 \pm 47,1$  mg%, sedangkan Child Pugh klas C lebih rendah, yaitu  $108,3 \pm 50,0$  mg%. Terlihat kadar kolesterol semakin turun, akan tetapi secara statistik tidak ada perbedaan bermakna kadar kolesterol tersebut diantara ketiga kelompok A, B dan C.



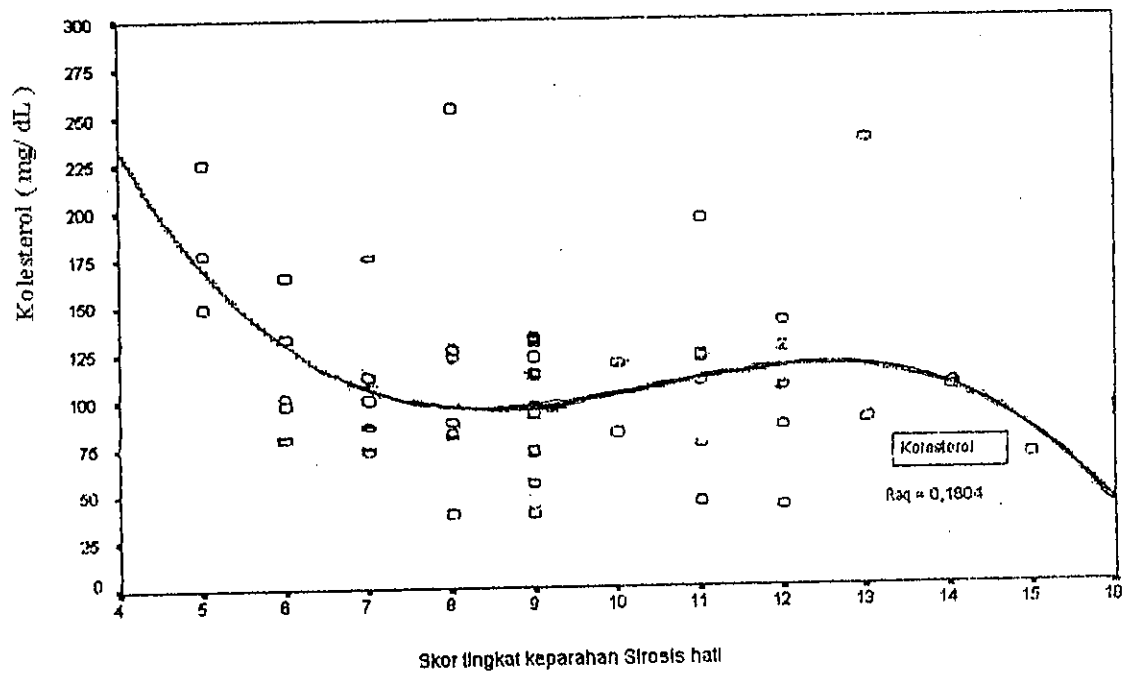
**Gbr. 12. Kadar kolesterol pada masing-masing klas Child Pugh Penderita sirosis hati.**

Apabila kadar kolesterol tersebut dikorelasikan dengan skor Child-Pugh maka tampak ada korelasi yang berlawanan arah antara kadar kolesterol dengan peningkatan skor Child-Pugh., akan tetapi secara statistik korelasi tersebut tidak bermakna.

# Skor tingkat keparahan sirosis hati

## CHILD-PUGH

	Pearson's	Corr
	r	p
• Kolesterol	- 0,1742	0,236



Gbr. 13. Korelasi antara kolesterol dengan skor tingkat keparahan sirosis hati.

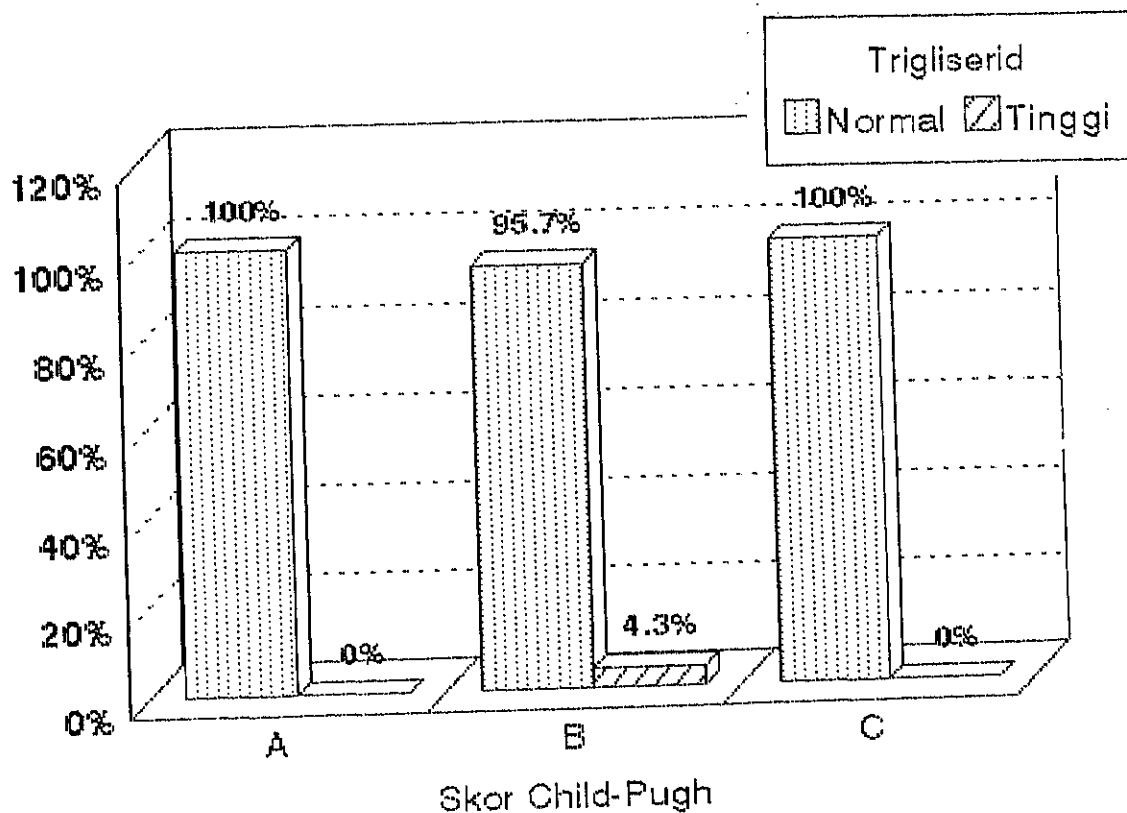
Terlihat dari gambar 13, di atas, tidak ada korelasi antara kolesterol dengan peningkatan skor Child-Pugh.

#### IV.1.3. Kadar Triglisericid.

Jumlah penderita pada masing-masing klas Child-Pugh dengan kadar triglisericid dapat dilihat pada tabel 08.

Tabel. 08. Sebaran kadar triglisericid penderita sirosis hati.

	A		B		C		Total	
Normal	9	100%	22	95,7%	16	100%	47	97.9%
Tinggi	0	0%	1	4.3%	0	0%	1	2.1%
Total	9	100%	23	100%	16	100%	48	100%

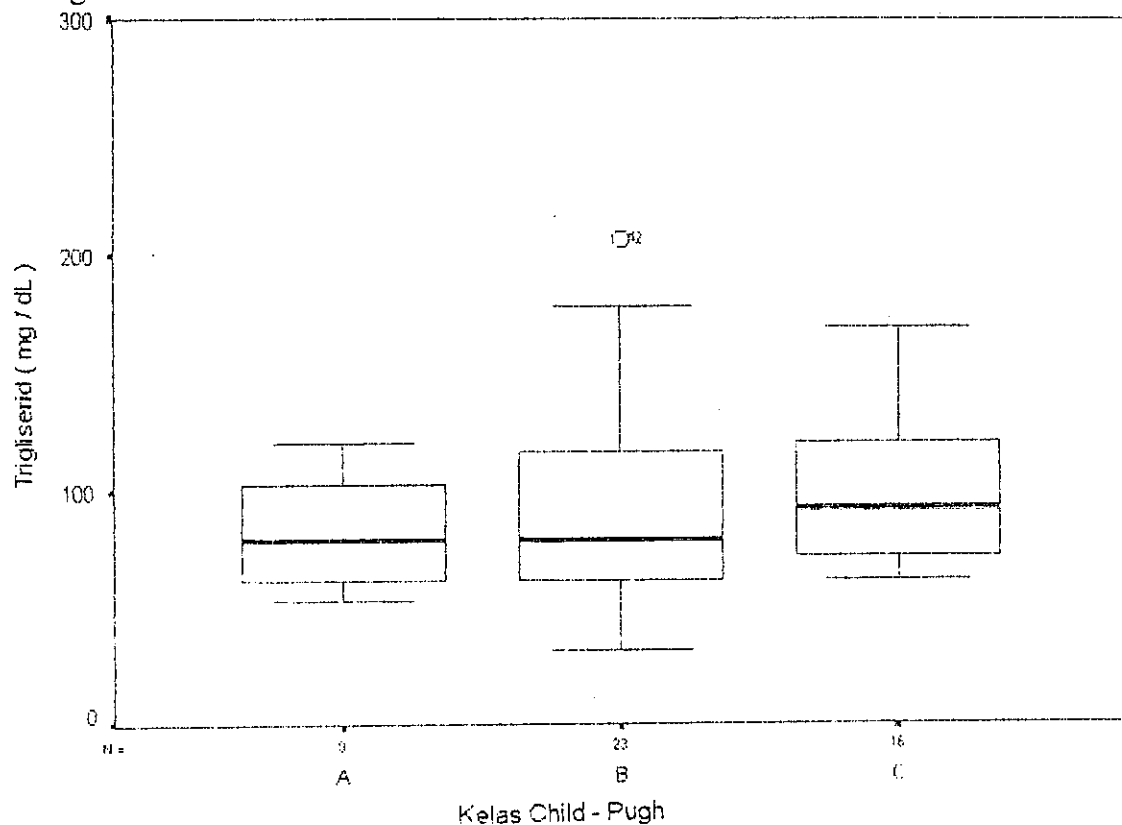


Gbr. 14. Grafik sebaran prosentase jumlah penderita sesuai kadar triglisericid pada masing-masing klas Child-Pugh sirosis hati.

Kebanyakan penderita kadar triglisericidnya masih dalam batas normal (97,9%), pada klas A dan C semua penderita berkadar triglisericid dalam batas normal, sementara

klas B hanya 4,3% atau hanya seorang penderita dari 22 penderita yang kadar trigliseridnya meningkat/ tinggi. Tidak ada penderita dengan kadar trigliserid rendah.

Dari tabel 05 terlihat ada perbedaan rata-rata kadar trigliserid antar klas, klas A rata-rata kadar trigliseridnya adalah  $83,3 \pm 24,2$  mg/ dL, sedangkan klas C rata-rata kadar trigliseridnya lebih tinggi yaitu  $99,3 \pm 35,0$  mg/ dL; terdapat peningkatan kadar trigliserid.



**Gbr. 15. Kadar trigliserid pada masing-masing klas Child Pugh Penderita sirosis hati.**

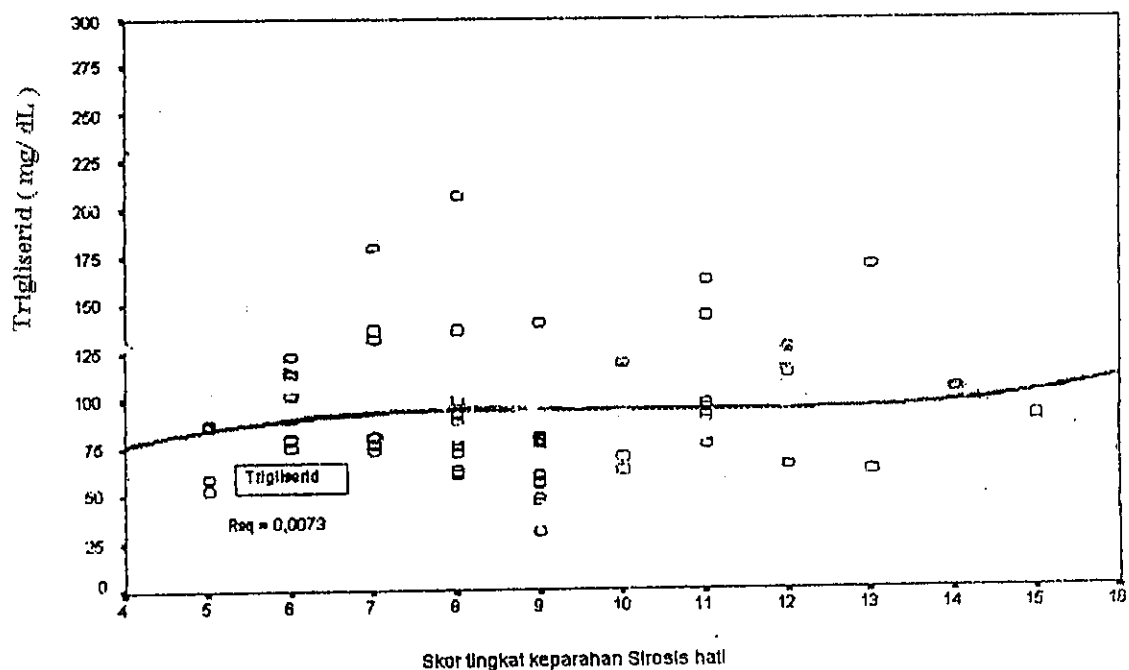
Walau rata-rata kadar trigliserid pada masing-masing klas Child-Pugh cenderung meningkat, Akan tetapi perbedaan kadar trigliserid antar ketiga klas Child-Pugh A, B dan C tersebut, secara statistik tidak bermakna ( $p=0,607$ ).

Apabila masing-masing kadar trigliserid dikorelasikan dengan peningkatan skor Child-Pugh, maka memang terdapat kecenderungan peningkatan kadar trigliserid, akan tetapi peningkatan tersebut secara statistik tidak bermakna ( $r=0,0674$ ).

Skor tingkat keparahan sirosis hati

CHILD-PUGH

	Pearson's	Corr
	r	p
• Trigliserid	0,0674	0,649



Gbr. 16. Korelasi antara trigliserid dengan skor tingkat keparahan sirosis hati.

Dari gambar terlihat tidak ada hubungan antara kadar trigliserid dengan peningkatan skor Child-Pugh.



## IV. 2. HASIL DATA TAMBAHAN

**Tabel 09. Korelasi usia, berat badan dengan klas Child-Pugh.**

		SKOR CHILD PUGH						Anova p*
		A		B		C		
		N= 9		n = 23		n= 16		
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
1.	Usia	50,1	7,4	51,3	12,5	50,5	8,8	0,950
2.	Berat badan	51,4	6,9	50,7	7,4	52,6	5,6	0,702
3.	BMI	20,9	2,9	20,3	3,1	20,2	1,4	0,789

p\* : uji Anova dengan tingkat kemaknaan 95%.

**Tabel 10. Nilai hasil laboratorium dengan klas Child-Pugh.**

	SKOR CHILD PUGH						Anova p*
	A		B		C		
	N= 9		n = 23		n= 16		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
1. Haemoglobin	9,0	2,1	8,5	2,3	8,6	1,60	0,804
2. Hematokrit	28,0	6,2	26,9	7,4	26,7	4,50	0,873
3. Lekosit	6,3	2,9	7,0	3,3	9,0	4,90	0,167
4. Troombosit	148,9	76,4	126,4	62,8	148,6	71,6	0,532
5. PPT	2,5	0,7	3,7	2,1	5,6	1,90	0,000
6. Albumin	3,7	0,4	2,9	0,4	2,2	0,40	0,000
7. Bilirubin	1,35	0,63	2,56	3,11	5,05	2,78	0,003
8. SGOT	33,1	25,0	32,6	18,0	55,9	36,1	0,024
9. SGPT	43,5	26,7	30,3	27,7	48,9	43,5	0,338
10. Alkali Fosfatase	104,2	30,6	120,9	68,4	114,7	32,0	0,723
11. GGT	38,0	32,4	25,3	18,5	25,4	13,3	0,253
12. Ureum	40,4	19,9	42,2	21,1	64,0	34,1	0,027
13. Creatinin	1,03	0,25	1,03	0,15	1,13	0,32	0,406
14. Natrium.	138,0	5,7	139,6	4,9	132,5	6,4	0,001
15. Kalium.	3,8	0,4	4,0	0,6	3,9	0,7	0,516

p\* : uji Anova dengan tingkat kemaknaan 95%.

Dari tabel 09 terlihat tidak ada korelasi yang bermakna antara usia, berat badan dan BMI dengan tingkat keparahan penyakit sirosis hati. ( $p > 0,05$ ).

Terlihat dari tabel 17 nilai PPT, albumin dan bilirubin menunjukkan adanya perubahan nilai laboratorium terhadap derajat keparahan penyakit yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Sementara itu semakin berat tingkat keparahan penyakit sirosis hati secara bermakna terjadi penurunan kadar natrium ( $p=0,001$ ).

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

#### **V. 1 Jenis Kelamin dan Umur.**

Pada penelitian ini didapatkan 48 penderita sirosis hati, dengan 39 (81,3%) berjenis kelamin laki-laki dan 9 penderita (18,7%) perempuan. Perbandingan laki-laki : perempuan adalah 4,33 : 1. Hal ini agak berbeda dengan penelitian Boedisantoso (1986) yang mendapatkan perbandingan laki-laki : perempuan = 5 : 1; sedangkan Soemanto-P dkk (1995) mendapatkan 3,14 : 1; dan Mahayana (1999) mendapatkan 2,1 : 1<sup>(5,6,54)</sup>.

Berdasarkan tingkat keparahan penyakit sesuai kriteria Child-Pugh, didapatkan 9 penderita (18,7%) dengan rata-rata [  $\pm$  SD ] umur  $50,1 \pm 7,4$  tahun masuk klas A; 23 penderita (47,9%) dengan rata-rata [  $\pm$  SD ] umur  $51,3 \pm 12,5$  tahun klas Child-Pugh B; dan 16 penderita (33,4%) dengan rata-rata [  $\pm$  SD ] umur  $50,5 \pm 8,8$  tahun klas Child-Pugh C.

#### **VI. 2. Kadar GDP, kolesterol, trigliserid penderita sirosis hati.**

Child-Pugh telah mencoba menyusun beberapa indikator untuk menentukan derajat keparahan sirosis hati melalui skoring gabungan penilaian dari kadar albumin, bilirubin, asites, PPT dan ensefalopati.

##### **VI. 2.1. Kadar glukosa darah puasa.**

Pada penelitian ini tidak dikelompokkan apakah responden masih dalam batas normal, menderita toleransi glukosa terganggu atau sudah masuk diabetes melitus. Pemeriksaan yang dilakukan hanya GDP, batasan kadar GDP berdasar pada Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia 1998, yakni 126

mg%<sup>(52)</sup>. Dikatakan kadar GDP tinggi apabila kadar GDP > 126 mg%; normal apabila antara 60 mg% - 126 mg%, rendah bila < 60 mg%. Dari 48 responden terdapat 22,9% dengan kadar GDP tinggi sedangkan sisanya (77,1%) masih dalam batas normal. Dari keseluruhan subyek/ penderita tidak ada yang didapatkan kadar glukosa darah di bawah normal (hipoglikemi).

Pada penderita sirosis terjadi resistensi insulin. Forsblom C dkk (1995) melakukan penelitian tentang hubungan antara resistensi insulin dan ekskresi albumin abnormal pada 582 laki-laki bukan diabetes tetapi berisiko menderita diabetes (keturunan pertama dari penderita diabetes melitus). Dia mendapatkan bahwa AER (Albumin Excretion Rate) yang abnormal berhubungan dengan resistensi insulin, abnormalitas pada metabolisme glukosa dan lipid. Dikatakan pada penderita yang non-diabetes peningkatan konsentrasi insulin dalam serum meningkatkan tingkat pelepasan albumin transkapiler. Insulin juga meningkatkan sistem saraf simpatis dan meningkatkan katekolamin, dapat meningkatkan tekanan intraglomerular dengan mempengaruhi aliran darah glomeruli. Dua sisi keterangan tersebut dapat mendukung keterangan bahwa adanya mikroalbuminuria pada penderita resistensi insulin sebagai bukti adanya defek awal disfungsi vaskuler<sup>(53)</sup>. Sehingga pada penderita sirosis hati yang cenderung terjadi resistensi insulin adanya hipoalbumin, selain karena produksi yang kurang perlu dipertimbangkan adanya tingkat ekskresi albumin yang naik.

Apabila diperhatikan tabel 06 dan gambar 08, terlihat bahwa prosentase kadar GDP tinggi paling besar pada kelompok C (31,3 %) sementara A 11,1 % dan B 21,1%. Sedangkan dari data tabel 05 gambar 09 dapat dilihat kecenderungan peningkatan kadar rata-rata Glukosa Darah Puasa dari klas Child-Pugh A ( $110,5 \pm 13,7$  mg%) ke klas Child-Pugh C ( $124,9 \pm 56,4$  mg%); walau ti-

dak ada perbedaan bermakna kadar rata-rata GDP diantara ketiga kelompok A,B dan C, tetapi terlihat semakin berat tingkat keparahan sirosis hati semakin besar prosentase penderita yang mengalami hiperglikemi.

Terlihat pada gambar 10. sumbangan peningkatan skor Child-Pugh terhadap peningkatan kadar GDP hanya sebesar 3,16%. Mahayana (1999) dalam penelitiannya juga menemukan tidak ada hubungan yang bermakna antara kapasitas fungsi hati berdasarkan Child-Pugh dengan diagnosa sirosis hati dengan DM, sirosis hati dengan TGT dan sirosis hati dengan TGN<sup>(54)</sup>.

Menurut Schreiber (1962) yang dikutip Proietto menyatakan bahwa kebanyakan penderita sirosis hati yang mempunyai kadar GDP normal mengalami toleransi glukosa terganggu, dan prevalensi menjadi diabetes sebesar 11-35%<sup>(23)</sup>.

Tabel 16. Kekerapan diabetes melitus pada sirosis hati<sup>(54)</sup>.

Nama peneliti	Tahun	Kekerapan	Jenis.
Bloodwirth	1937-1940	1,2	
	1955-1960	12	
Creutzfeldt	1965	11,2	
Megyesi C	1967	32	Diabetik
		25	TGT
Talkanada	1975	2,8	
Budisantoso	1975	37,5	Diabetik
		16,7	TGT
Kosim ZA	1978	44	Diabetik
		50	TGT
Suyono S	1978	3,7	
Susilo T	1978	5,3	
Kingston ME	1984	40	
Budisantoso	1986	48,6	Diabetik
		34,7	TGT
Cacciatore L	1988	27	Diabetik
		15	TGT

Sehingga peneliti lain: Mahayana (1999) mendapatkan dari 62 penderita sirosis hati hanya 5 orang (8,0%) yang toleransi glukosanya normal (TGN)), sementara 35,5% mengalami TGT dan DM 56,5%<sup>(54)</sup>. Boedisantoso (1986) pada 72 penderita sirosis hati mendapatkan TGN 16,7%, TGT 34,75% dan DM 48,65%<sup>(5)</sup>. Selanjutnya dapat dilihat kekerapan diabetes melitus pada sirosis hati pada tabel 16 di atas.

Apabila dicermati gambar 10 maka terlihat peningkatan tingkat keparahan penyakit sirosis hati memberikan sumbangan 3,15% ( $R_{sq} = 0,0315$ ) kepada peningkatan kadar GDP. Pada Child-Pugh skor tinggi (14-15) kadar GDP terlihat lebih rendah (gambar grafik turun). Sesuai salah satu kesimpulan Muller MJ dkk (1992) bahwa manifestasi resistensi insulin terjadi pada tahap awal penyakit sirosis hati, sebagaimana yang ditemukannya pada 26 pasien sirosis hati klas Child A dan B dan 10 orang kontrol<sup>(29)</sup>. Proietto dkk (1980) dalam salah satu kesimpulan dalam penelitiannya menyatakan bahwa defek pada pemakaian glukosa adalah mekanisme utama dari intoleransi glukosa pada sirosis hati<sup>(23)</sup> Petride dkk (1991) menyatakan bahwa pada penderita sirosis hati HGP 'hepatic glucose production' normal<sup>(47)</sup>. Belum ada keterangan pasti mengapa pada skor Child-Pugh tinggi (tingkat keparahan penyakit berat) justru kadar GDP lebih rendah dibanding skor dibawahnya. Sementara memang mekanisme pasti dari adanya intoleransi glukosa atau diabetes pada sirosis hati sampai kini juga belum jelas.

## VI. 2. 2. Kadar kolesterol dan trigliserid

### Kadar kolesterol.

Pada penelitian ini didapatkan kadar kolesterol mempunyai hubungan tidak searah dengan skor tingkat keparahan penyakit sirosis hati Child-Pugh; dengan kata lain mempunyai hubungan yang searah dengan tingkat keparahan penyakit sirosis hati.. Diperhatikan keseluruhan penderita didapatkan 85,4% penderita kadar kolesterolnya rendah, 8,3% normal dan hanya 6,3% yang tinggi. Pada masing-masing kelompok terlihat rata-rata kadar kolesterol paling tinggi pada kelompok A, yaitu  $137,1 \pm 47,1$  mg%, terdapat perbedaan dibanding klas C ( $108,3 \pm 50,0$

mg%), walau perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p=0,179$ ). Pada gambar 13 terlihat sokongan peningkatan skor Child-Pugh terhadap penurunan kadar kolesterol 10,04% ( $Rsq = 0.1004$ ).

Apabila diperbandingkan dengan kadar GDP dan trigliserid, kadar kolesterol mempunyai hubungan yang lebih dekat. Dalam hal ini Cicognani (1997) mendapatkan pada penderita sirosis hati adanya hubungan langsung yang bermakna antara total kolesterol, HDL, LDL dengan kadar albumin serum; juga secara bermakna terdapat hubungan positif antara kolesterol, HDL dengan prothrombin time (PPT)<sup>(37)</sup>.

Hal ini sesuai dengan teori bahwa pada sirosis hati, kadar kolesterol cenderung turun (rendah)<sup>(1,5)</sup>. Cicognani C dkk (1997) melaporkan dalam penelitiannya yang menggunakan 34 responden penderita sirosis hati (dengan kriteria Child-Turcotte (berdasar pada bilirubin serum, kadar albumin, asites, kelainan neurologis dan nutrisi), 35 responden pasien hepatitis kronik aktif dan 34 kontrol; bahwa terdapat penurunan LDL, HDL kolesterol total secara bermakna bila dibandingkan dengan pasien dengan hepatitis kronik aktif dan kontrol. Sementara penurunan kadar kolesterol total serum berhubungan bermakna dengan progresifitas keparahan penyakit hati<sup>(37)</sup>. Penyebabnya mungkin adanya penurunan sintesis kolesterol, sebagaimana dalam studi pengamatan yang dilakukan pada binatang, pada sel-sel hati yang sirosis; dan dalam situasi yang terkait dengan 'portal systemic shunts'<sup>(37)</sup>.

### **Kadar Trigliserid.**

Walaupun sama-sama hasil metabolisme lipid, trigliserid mempunyai pola lain dengan kolesterol. Trigliserid mempunyai hubungan searah dengan skor tingkat keparahan penyakit sirosis sesuai kriteria Child-Pugh, semakin tinggi skor tingkat keparahan penyakit didapatkan semakin meningkat kadar trigliseridnya. Walaupun secara statistik hubungan tersebut tidak bermakna. Atau dengan kata lain semakin berat penyakit sirosis hati berkecenderungan kadar trigliserid semakin tinggi.

Dari 48 penderita kebanyakan kadar trigliserid dalam batas normal (97,9%) sedang sisanya (2,1%) berkadar tinggi. Diperhatikan pada masing-masing klas Child Pugh, Klas A dan B berkadar normal dan B 4,3% kadar trigliseridnya tinggi. Akan tetapi apabila diperhatikan gambar 16, terlihat semakin tinggi skor Child-Pugh kadar trigliserid semakin meningkat, walaupun tidak bermakna, skor Child-Pugh hanya memberikan sumbangan 0,73% ( $Rsq=0,073\%$ ) peningkatan tersebut. Glickman RM serta Powell E, sebagaimana dikutip Cicognani C (1997) menemukan adanya hipertrigliseridemia ringan pada pasien dengan penyakit hepatoseluler, sedang pada penelitiannya sendiri Cicognani menemukan secara substansial tidak ada perubahan pada kadar VLDL serum walau penyakit hati memburuk<sup>(37)</sup>. Adanya resistensi insulin pada sirosis hati, memang tidak mampu memacu sintesis glikogen di otot, akan tetapi insulin masih mampu memacu oksidasi glukosa, lipogenesis dan produksi laktat<sup>(15)</sup>. Kaye dkk (1994) menemukan bahwa kadar plasma gliserol basal dan NEFA (non-esterified fatty acid) meningkat pada pasien sirosis<sup>(26)</sup>. Sementara Kruszynka-YT dkk (1994) dengan menggunakan tehnik pengenceran isotop pada 8 penderita sirosis hati dan 7 orang kontrol, menemukan bahwa NEFA puasa lebih tinggi pada sirosis hati dari pada kontrol<sup>(56)</sup>.

Pada penderita sirosis hati cenderung terjadi hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Status resistensi insulin biasanya berhubungan dengan hiperinsulinemia dan hipertrigliseridemi dan peningkatan produksi VLDL TG. Hal ini ternyata masih dipertanyakan oleh Lewis dan Steiner (1996), yang menyatakan bahwa mekanisme hipertrigliseridemi kaitannya dengan status resistensi insulin kronik pada manusia masih berupa spekulasi. Over produksi VLDL TG dan apoB pada status resistensi insulin adalah konsekuensi langsung dari hiperinsulinemia kronik. Karena hiperinsulinemia berhubungan dengan peningkatan produksi VLDL, dan dengan adanya perubahan berbagai hormon dan metabolisme lain, termasuk antara lain resistensi aksi insulin, perubahan potensial substrat VLDL (FFA dan glucose), glukagon dan kortisol. Overproduksi VLDL 'in vivo' pada hiperinsulinemia merupakan refleksi interaksi dari beberapa atau semua faktor tersebut di atas.



### V. 3. Analisa tambahan.

- Tidak ada hubungan yang bermakna antara rata-rata umur penderita dengan tingkat keparahan penyakit sirosis hati ( $p=0,950$ ).
- Body mass Index pada penelitian ini didapat tidak ada hubungan yang bermakna dengan dengan tingkat keparahan penyakit sirosis hati ( $p=0,789$ ). Akan tetapi perhitungan ini tidak valid, karena terdapat 32 (64,9%) penderita dengan asites, dimana 2 (4,2%) diantaranya asites permagna; sementara belum ada faktor koreksi dalam menghitung BMI pada penderita sirosis hati dengan asites.
- Ketiga parameter laboratorium dalam kriteria Child-Pugh (Albumin, bilirubin dan PPT) terdapat hubungan yang bermakna dengan progresifitas keparahan penyakit sirosis hati ( $p< 0,0050$ ).
- Kadar natrium menurun secara bermakna berhubungan dengan progresifitas penyakit sirosis hati. ( $p=0,001$ ).

### V. 4. Keterbatasan penelitian.

Penelitian ini tidak luput dari berbagai keterbatasan sebagaimana pada umumnya penelitian-penelitian lain, khususnya rancangan penelitian 'cross sectional'. Beberapa hal yang dapat dikemukakan antara lain:

#### 1. Tehnik pengambilan sampel.

Dalam hal tehnik pengambilan sampel faktor syarat puasa yang sulit dikendalikan, terutama bagi responden rawat jalan. Dasar pengendalian berdasar kepercayaan kepada responden.

#### 2. Jumlah sampel.

Guna mendapatkan hasil yang lebih signifikan sering diperlukan jumlah sampel yang cukup besar. Akan tetapi karena keterbatasan waktu dan biaya maka sampel yang diambil hanya 48.

#### 3. Rancangan penelitian.

Penelitian ini memang tidak dirancang untuk studi korelasi, analisis korelasi yang dikerjakan merupakan korelasi statistik.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### VI. 1. KESIMPULAN

Berdasarkan penyajian data, pembahasan dan analisa data maka dalam penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Dari 48 penderita sirosis hati terdapat perbandingan laki - laki dan perempuan: adalah 4,33 : 1. Sesuai klasifikasi Child-Pugh, didapatkan 9 penderita (18,8%) klas Child-Pugh (CP) - A dengan rata-rata umur  $50,1 \pm 7,4$  th; 23 penderita (47,9%) klas CP- B dengan rata-rata umur  $51,3 \pm 12,5$  th; dan 16 penderita (33,3%) klas CP - C dengan rata-rata umur  $50,5 \pm 8,8$  th.
2. Gambaran kadar glukosa darah puasa (GDP), kolesterol dan trigliserid.
  - a) Kadar GDP tinggi sebesar 22,9% sisanya (77,1%) normal. Prosentase kadar GDP tinggi pada kelompok C terbesar (31,3%) sedangkan terkecil pada kelompok A hanya sebesar 11,1 %. Tidak ada hubungan antara tingkat keparahan penyakit sirosis hati dengan kadar GDP, akan tetapi terdapat kecenderungan peningkatan kadar GDP dengan semakin beratnya keparahan penyakit.
  - b) Kolesterol kebanyakan berkadar rendah (85,4%), sedangkan yang berkadar tinggi hanya 6,3%. Tidak ada hubungan antara tingkat keparahan penyakit sirosis hati dengan kadar kolesterol, akan tetapi terdapat kecenderungan penurunan kadar kolesterol dengan semakin beratnya keparahan penyakit.
  - c) Trigliserid pada sirosis hati kebanyakan berkadar normal (97,9%), sedangkan hanya 2,1% responden yang berkadar tinggi. Tidak ada hubungan antara tingkat keparahan penyakit sirosis hati dengan kadar trigliserid, akan tetapi terdapat kecenderungan peningkatan kadar trigliserid dengan semakin beratnya keparahan penyakit.

### 3. Kesimpulan tambahan.

- a) Tidak ada hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan penyakit sirosis hati dengan umur penderita.
- b) Kadar albumin serum, bilirubin dan PPT terdapat hubungan yang bermakna dengan tingkat keparahan penyakit sirosis hati.
- c) Semakin berat tingkat keparahan penyakit sirosis hati, kadar natrium secara bermakna semakin turun.

### VI. 2. SARAN.

- Pemeriksaan glukosa darah sebaiknya memakai pemeriksaan tes toleransi glukosa oral, sehingga dapat mendiagnosis penderita tersebut normal, terjadi toleransi glukosa terganggu, atau sudah menderita diabetes melitus.
  - Karena ada kecenderungan peningkatan glukosa darah puasa dengan semakin berat derajat keparahan sirosis hati, maka perlu dilakukan test toleransi glukosa pada setiap penderita sirosis hati.
  - Pada setiap penderita sirosis hati terutama yang berat, selain test toleransi glukosa perlu pemeriksaan kolesterol dan trigliserid plasma.
-

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system, 10<sup>th</sup> Ed. Black Well Scientific Publication. London, 1997 : 87-103, 371 - 384.
2. Bissell DM, Maher JJ. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Zzakim D, Boyer TD. Editor. Hepatology: a textbook of liver disease. WB Saunders Company. Philadelphia. 1996: 506-20
3. Pengarepan-Tarigan. Sirosis hati. Dalam: Sjaifoellah-Noer. Editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. Edisi ketiga. Balai penerbit FKUI. Jakarta. 1996: 271-92.
4. Hirlan. Pendekatan diagnosis ikterus. Dalam Riwanto, Sidhartani, Edwin. Penatalaksanaan terbaru ikterus. BP UNDIP. Semarang 1998: 13 - 25.
5. Boedisantosa-Ranakusuma. Diabetes Melitus tipe sirosis hepatitis. UI-Press. Jakarta. 1987.
6. Soemanto-Padmomartono, Bambang-Joni-Karyono, Hascaryo-Nugroho. Ensefalopati hepatic di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dalam: Hirlan, Soemanto-PM, Suyatmi-Awizar, editor. Simposium peranan nutrisi dalam penatalaksanaan sirosis hati. BP UNDIP. Semarang 1996: 15-22.
7. Kirsch R, Robson S. Clinical evaluation of liver disease. In: Kirsch R, Robson S, Meissner P. Liver update 1991. University of Cape Town. Cape Town. 1991: 1-9.
8. Jaffe DL, Ching RT, Friedman LS. Management of portal hypertension and its complications. In : Martin P, Friedman LS. Eds. Management of chronic liver disease. The medical clinics of north america. WB Saunders Co. Philadelphia 1996 : 1021 - 1034.
9. Desmet Valeer J, Gerber Michael, Hoofnagle Jay H, Manns Michael, Scheur Peter J. Clasification of chronic hepatitis. Diagnosis grading and staging. Hepatology, 1991 June : 1513 - 1519.
10. Stump D, Gross WW. Gastrointestinal, liver and pancreatic diseases. In: Stein Jh. Editor. Internal medicine: diagnosis & therapy. Third edition. Appleton and Lange. USA. 1993: 241-48.
11. Cywes C. Nutrition in liver disease. In: Kirsch R, Robson S, Meissner P. Editors : Liver update 1991, a ptractional guide to the diagnosis and management of liver disease. Cape Town. 1991: 187- 97.

12. Harfenist EJ, Murray RK. Protein plasma, immunoglobulin & fator pembekuan. Dalam : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 22. Terjemahan Andry-Hartono. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 1995: 217-28.
13. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Derangements of hepatic metabolism. In: Isselbacher, braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. Editor. Harrison's principles of internal medicine. Thirteenth edition. Vol. 2. McGraw-Hill, Inc. USA. USA. 1998: 1667-71.
14. Hirlan. Nutrisi pada sirosis hati. Dalam: Hirlan, Soemanto PM, Suyatmi-Awizar. Editor. Simposium peranan nutrisi dalam penatalaksanaan sirosis hati. Badan Penerbit UNDIP. 1996: 09-13
15. Spellberg MA. Protein metabolism - fat metabolism. In: Spellberg MA. Disease of the liver. Grune & stratton. New York. 1954: 24-35.
16. Reksodiputro AH, Tambunan KL. Gangguan hemostasis pada penyakit hati. Dalam: Ali-Sulaiman, Daldiyono, Nurul-Akbar, Azis-Rani. Editor. Gastroenterologi hepatologi. CV Informatikka. Jakarta 1990 : 84 - 89.
17. Akil HAM. Koma hepatic. Dalam: Sjaifoellah-Noer. Ed. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. Edisi ketiga. Balai penerbit FKUI. Jakarta. 1996: 300 - 09.
18. Felig P, Bergman M. The endocrine pancreas: diabetes mellitus. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA. Editors. Endocrinology and metabolism. Third edition. McGraw-Hill, Inc. USA. 1995: 1107- 79.
19. R. Djokomoeljanto. Insulin: Berperan sentral dalam diabetes melitus. Dalam : R. Djokomoeljanto, Darmono, Tony-Suhartono. Editor. Insulin perannya pada pengelolaan diabetes melitus. BP UNDIP. Semarang 1999: 1-16
20. Merican Ismail. Compilcation of cirrhosis. In: Guan R, Kang JY, Ng HS. Management on common gastroenterological problems. a Malaysia & Singapore perspective. Second edition. Medimedia Asia Pte Ltd. Singapore. 1995: 166-82.
21. Mayes PA. Metabolisme Glikogen. Dalam: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 22. Terjemahan Andry-Hartono. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 1995: 217-28.
22. Consoli A. Role of liver in pathophysiology of NIDDM. Diabetes care 1992; 15:430-38
23. Proietto J, Alford FP, Dudley FH. The mechanism of the carbohydrate intolerance of cirrhosis. J Clin Endocrinol Metab 1980; 56: 1030-36.

24. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 103-11.
25. Anonimus. Consensus development conference on insulin resistance. American Diabetes Association. *Diabetes care* 1998; 21: 310-14.
26. Kaye GL, Kruszynka YT, HarryDS, Heslop K, Johnston DG, McIntyre N. Lipid metabolism and insulin resistance in cirrhosis. Abstract. *J-Hepatol.* 1994 20; 6: 782-91.
27. Kobayashi M. Insulin resistance. *Asian Medical Journal.* 39, 1996: 280-82.
28. Johnston DG, Alberti KGMN, Faber OK, Binder C, Wright R. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hyperinsulinism?. *The Lancet*, Januari, 1977: 10-12.
29. Boedisantoso-Ranakusuma, Suyono-S, Evistiadi, Sjahbanar, Supartondo, U-Sukaton. Patofisiologi diabetes melitus tipe sirosis hepatitis. Dalam: Naskah lengkap Kongres Nasional I perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Jakarta, 1986: 55-63.
30. Muller MJ, Willmann O, Rieger A. cs. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2033-2041.
31. Muller MJ. Are patients with cirrhosis glucose resistant ?. Editorial. *Journal of Hepatology* 1995; 22: 504-07.
32. R.-Djokomoejanto. Endokrinologi pada usia lanjut. Dalam: Boedhi-Darmojo, Hadi-Martono. Editor. Buku ajar geriatri (ilmu kesehatan usia lanjut). BP FKUI. Jakarta. 1999: 295-309.
33. Sumual AR, Pandelaki K. Diabetes melitus pada lanjut usia. Dalam: Simposium Nasional Diabetes dan lipid. Surabaya. 1994: 105-15
34. Cooper AD, Ellsworth JL. Lipoprotein metabolism. In: Zakim D, Boyer TD. *Hepatology: a textbook of liver disease.* 3<sup>rd</sup> ed. W.B. Saunders. Philadelphia. 1996: 92-130.
35. Muhammad-Wirahadikusuma. Metabolisme lipid. Dalam: Muhammad-Wirahadikusuma. *Biokimia: matabolisme energi, karbohidrat, dan lipid.* Penerbit ITB. Bandung. 1985:119-85.
36. Mayes PA. Sintesis, pengangkutan & ekskresi kolesterol. Dalam: Murray RK, Graner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Biokimia Harper.* Edisi 22. Terjemahan Andry-Hartono. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 1995: 302-16

37. Cicognani C, Malavolti M, Labate AMM, et al. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern med.* April. 157, 1997: 792 - 928.
38. Cabre E, Navarro E, Ramon M, et al. Impact of portocaval anastomosis on plasma fatty acid profile in cirrhosis: a randomized 24-month follow-up study. *Journal of parenteral and enteral nutrition* 20, 1996: 198 - 205.
39. Marais D. Regulation of hepatic cholesterol metabolism: familial hypercholesterolaemia and its therapy. In: Kirsch R, Robson S, Meissner P. Editors : *Liver update 1991, a practical guide to the diagnosis and management of liver disease.* Cape Town. 1991: 192-197.
40. Anonimus. *Konsensus nasional pengelolaan dislipidemia Indonesia.* Forum studi aterosklerosis dan penyakit vaskular Indonesia. Jakarta.
41. R.-Djokomoeljanto. *Prinsip umum pendekatan penatalaksanaan dislipidemi.* Pertemuan klinik Lipobay. 1998.
42. Donahoo WT, Kos,iski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. In: Hoeg JM. Editor. *Endocrinology and metabolism clinics of north america.* WM Saunders Co. Philadelphia. 1998: 677-98.
43. Lies-Gantini. *Informasi laboratorium.* 1998; 04: 6-7
44. Schaefer EJ, Brousseau ME. Diet, lipoproteins and coronary heart disease. In: Hoeg JM. Editor. *Endocrinology and metabolism clinics of north america.* WB Saunders Co. Philadelphia. 1998: 711-32.
45. Andi-Wijaya. *Patogenesis hiperlipidemia.* *Forum Diagnosticum* 5; 1993: 1-8
46. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. In: Hoeg JM. Editor. *Endocrinology and metabolism clinics of north america.* WM Saunders Co. Philadelphia. 1998: 503-20.
47. Petrides AS, Groop LC, Riely CA dan DeFronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J. Clin Invest* 1991; 88: 561-70.
48. Testa R, Bindi P, Dagnino F, Grasso A, Bardellini E, Celle G. Inclusion of serum bile acids in Child-Turcotte-Pugh's score can improve grading assessment of alcoholic cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1992, 4: 129-132.
49. LaRosa JC. Women, dyslipoproteinemia, and estrogens. In: Hoeg JM. Editor. *Endocrinology and metabolism clinic of north america.* WB Saunders Co. Philadelphia 1998: 627-40.

50. Clinical epidemiology and biostatistics unit. Pelatihan metodologi penelitian. Ministry of Education and Culture Faculty of Medicine, Diponegoro University; Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit. Semarang. 1998.
51. Muhammad-Vinci-Ghazali, Suharyono-Sastromihardjo, Sri-Rochani-Soedjarwo, Titi-Soelaryo, Hariarti-S-Pramulyo. Studi Cross Sectional. In: Sudiggo-Sastroasmoro, Sofyan-Ismael. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Binarupa aksara. Jakarta. 1995: 66-77.
52. Perkeni. Konsensus pengelolaan diabetes melitus di Indonesia. Denpasar. 1998.
53. Forsblom C, Eriksson JG, Ekstrand AV, Teppo AM, Taskinen MR, Groop LC. Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non-diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 363-69.
54. Mahayana GW. Laporan penelitian karya akhir: Hubungan antara derajat kapasitas fungsi hati dengan gangguan toleransi glukosa dan kadar insulin puasa pada penderita sirosis hepatis. Dalam: Mahayana GW. Kumpulan karya ilmiah. Bag/ SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang. Semarang, 1999.
55. Slamet-Suyono. Diabetes melitus dan sirosis hati. Dalam: Ali-Sulaiman, Daldiyono, Nurul-Akbar, Azis-Rani. Editor. Gastroenterologi hepatologi. CV Informatikka. Jakarta 1990 : 364 - 69.
56. Kruszynska-YT, Harry-DS, Fryer-LG, McIntyre-N. Lipid metabolism and substrat oxidation during intravenous fructose administration in cirrhosis. (Abstract). *Metabolism* 1994; 43: 1171-81.
57. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL produciton in humans, implication for the insulin resistant state. *Diabetes care* 1996; 19: 390-93.